



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ"**

υπό

ΕΥΔΟΚΙΑΣ ΑΓΓΕΛΗ

ΤΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

Νοσηλεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

(Κωνσταντίνος Παππάς, Δ/ντής Καρδιολογίας ΠΓΝΙ, Υπεύθυνος Μονάδας
Εμφραγμάτων)

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας (Επιβλέπων),

2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας ,

3. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής-Ενδοαγγειακής
Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας ,

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Β' Κλινική Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**Antithrombotic treatment for the secondary prevention of coronary disease in
high risk patients**

Αφιερωμένη...



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω, τον επιβλέποντα της μεταπτυχιακής μου εργασίας, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας, κ. Γρηγόριο Γιαμούζη για την επίβλεψη και την καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή του ΕΣΥ και ιατρό της της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Κωνσταντίνο Παππά για την εμπιστοσύνη που έδειξε αναθέτοντάς μου το παρόν θέμα και για τις γνώσεις που μου προσέφερε. Είναι σημαντικό να αναφέρω την πολύτιμη βοήθεια και την άριστη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια της εκπόνησης της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.

Περίληψη

Εισαγωγή: Από τους 17,7 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως που αφορούν κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, οι 7,4 εκατομμύρια θάνατοι συνδέονται με την στεφανιαία νόσο ενώ οι 6,7 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των καρδιαγγειακών ασθενειών στις μέρες μας εφαρμόζονται οι τεχνικές της πρωτογενούς και της δευτερογενούς πρόληψης σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή. Η πρωτογενής πρόληψη αφορά την διακοπή του καπνίσματος, την φυσική δραστηριότητα, την διατροφή και την πρωτογενή φαρμακευτική αγωγή. Η δευτερογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να διαχωριστεί σε δύο κατηγορίες, την μη φαρμακευτική πρόληψη και την φαρμακευτική. Ακόμα οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο συχνά χαρακτηρίζονται από συννοσηρότητα και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις προσαρμόζονται με βάση τη συνολική τους κλινική εικόνα.

Σκοπός: Διερεύνηση της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου με στόχο τη δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Μέθοδος: Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας θα γίνει σε διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, όπως η Pubmed, Scopus, Google Scholar και Cochrane Library. Η μελέτη θα περιοριστεί σε έγκυρα και έγκριτα (peer-review) περιοδικά, τα άρθρα θα είναι της τελευταίας δεκαετίας και για την εύρεση των κατάλληλων άρθρων θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση λέξεων-κλειδιών.

Συμπεράσματα: Η δευτερογενής πρόληψη είναι υψίστης σημασίας ειδικά για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά την εμφάνιση στεφανιαίου επεισοδίου είτε έχει υποστεί προηγουμένως σε επέμβαση είτε όχι. Η σωστή θεραπευτική προσέγγιση προλαμβάνει την εμφάνιση νέου επεισοδίου και αυξάνει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής.

Λέξεις κλειδιά: στεφανιαία νόσος, πρωτογενής πρόληψη, δευτερογενής πρόληψη, αντιθρομβωτική αγωγή

Abstract

Introduction: Of the 17.7 million deaths worldwide from cardiovascular disease, 7.4 million deaths are due to coronary heart disease and 6.7 million deaths were due to stroke. For the treatment and prevention of cardiovascular diseases nowadays the techniques of primary and secondary prevention are applied in combination with medication. Primary prevention involves smoking cessation, physical activity, diet and primary medication. Secondary prevention of cardiovascular disease can be divided into two categories, non-pharmacological prevention and pharmaceutical. Even patients with coronary heart disease are often characterized by comorbidity and treatment approaches are adapted based on their overall clinical picture.

Aim: To investigate the most appropriate and effective anticoagulant therapy in patients who are characterized as high risk with the aim of secondary prevention of coronary heart disease.

Method: The bibliography will be searched in online databases, such as Pubmed, Scopus, Google Scholar and Cochrane Library. The study will be limited to valid and peer-reviewed journals, the articles will be of the last decade and the search for the appropriate articles will be carried out using keywords.

Conclusions: Secondary prevention is of paramount importance especially for high-risk patients after the onset of a coronary stroke whether or not they have previously had surgery. The right treatment approach prevents the onset of a new episode and significantly increases life expectancy.

Keywords: coronary heart disease, primary prevention, secondary prevention, anticoagulant therapy

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract	6
Γενικό μέρος	7
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	8
1.1. Στεφανιαία Νόσος- Θρόμβωση	9
1.2. Αντιμετώπιση	13
1.2.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση	13
Αναστολείς βήτα αδρενεργικών υποδοχέων (β-αναστολείς, β-blockers)	14
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (Calcium Channels Blockers, CCBs)	15
Νιτρώδη (βραχείας και μακράς δράσης)	16
Ρανολαζίνη και Ιβαπραδίνη	16
Αντιαιμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή	16
1.2.2. Επεμβάσεις	17
1.3. Αγγειοπλαστική	18
1.4. Σταθερή Στεφανιαία νόσος	20
1.5. Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2019 για τα Χρόνια Στεφανιαία Σύνδρομα	21
Ειδικό μέρος	24
Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία	24
2.1. Σκοπός της μελέτης	24
2.2. Μέθοδος της μελέτης	24
2.2.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών και κριτήρια αποκλεισμού	25
2.2.2. Τελική επιλογή μελετών	26
Κεφάλαιο 3: Αποτέλεσμα	27
1.1. Αντιθρομβωτική αγωγή	27
1.2. Πρωτογενής πρόληψη	29
1.3. Δευτερογενής πρόληψη μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	33
1.4. Μη φαρμακευτική παρέμβαση	35
1.5. Φαρμακευτική παρέμβαση	36
1.6. Δευτερογενής πρόληψη μετά από αγγειοπλαστική-αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)	37
1.7. Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου	40
1.8. Πρόσφατες μελέτες	45
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	56
Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα	59
Σύνοψη διατριβής	61
Βιβλιογραφία	62

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Τα νοσήματα του καρδιαγγειακού είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, αφού μόνο για το έτος 2015, 17,7 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από κάποια καρδιαγγειακή νόσο, ένα ποσοστό που αντιπροσωπεύει περίπου το 31 % των θανάτων. Από του 17,7 εκατομμύρια θανάτους, οι 7,4 εκατομμύρια θάνατοι ήταν συνδεδεμένοι με στεφανιαία νόσο ενώ οι 6,7 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ¹. Αναμένεται ότι μέχρι το 2030 ο αριθμός των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα, θα έχει αυξηθεί σε 23 εκατομμύρια. Στη χώρα μας, περίπου 50.000 θάνατοι ετησίως οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα με τους μισούς εξ αυτών (45,5%) να έχουν ως αιτία στεφανιαία νόσο. Η υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα της στεφανιαίας νόσου έχουν οδηγήσει τα εθνικά συστήματα υγείας στη δαπάνη υψηλών ποσών για την ενημέρωση, την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και τη θεραπεία της.

Για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των καρδιαγγειακών ασθενειών στις μέρες μας εφαρμόζονται οι τεχνικές της πρωτογενούς και της δευτερογενούς πρόληψης σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή. Η πρωτογενής πρόληψη αφορά την διακοπή του καπνίσματος, την φυσική δραστηριότητα, την διατροφή και την πρωτογενή φαρμακευτική αγωγή. Η δευτερογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να διαχωριστεί σε δύο κατηγορίες, την μη φαρμακευτική πρόληψη και την φαρμακευτική ².

Σε περιπτώσεις όπου τα καρδιαγγειακά νοσήματα βρίσκονται στην φάση εκδήλωσής τους, όπως για παράδειγμα ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πραγματοποιείται η εφαρμογή δευτερογενών μέτρων πρόληψης για την αποφυγή της υποτροπής σε νέα ισχαιμικά επεισόδια ή εμφάνιση κάποιου εμφράγματος ^{3, 4}. Οι τρόποι πρόληψης που περιλαμβάνει η δευτερογενής είναι η φαρμακευτική και η μη φαρμακευτική. Στους μη φαρμακευτικούς ανήκουν η άσκηση και η αυστηρή διατροφή, ενώ στην φαρμακευτική γίνεται χρήση αντιθρομβωτικών, αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών, β-αποκλειστές και άλλα πολλά φάρμακα ⁵⁻⁷.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου με σκοπό τη δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Στην παρούσα εργασία θα γίνει ανασκόπηση της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας και τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας αναμένεται να συγκεντρώσουν τις καταλληλότερες

θεραπευτικές προσεγγίσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σκοπό να αποφεύγεται η δευτερογενής πρόληψη στεφανιαίας νόσου σε αυτούς τους ασθενείς.

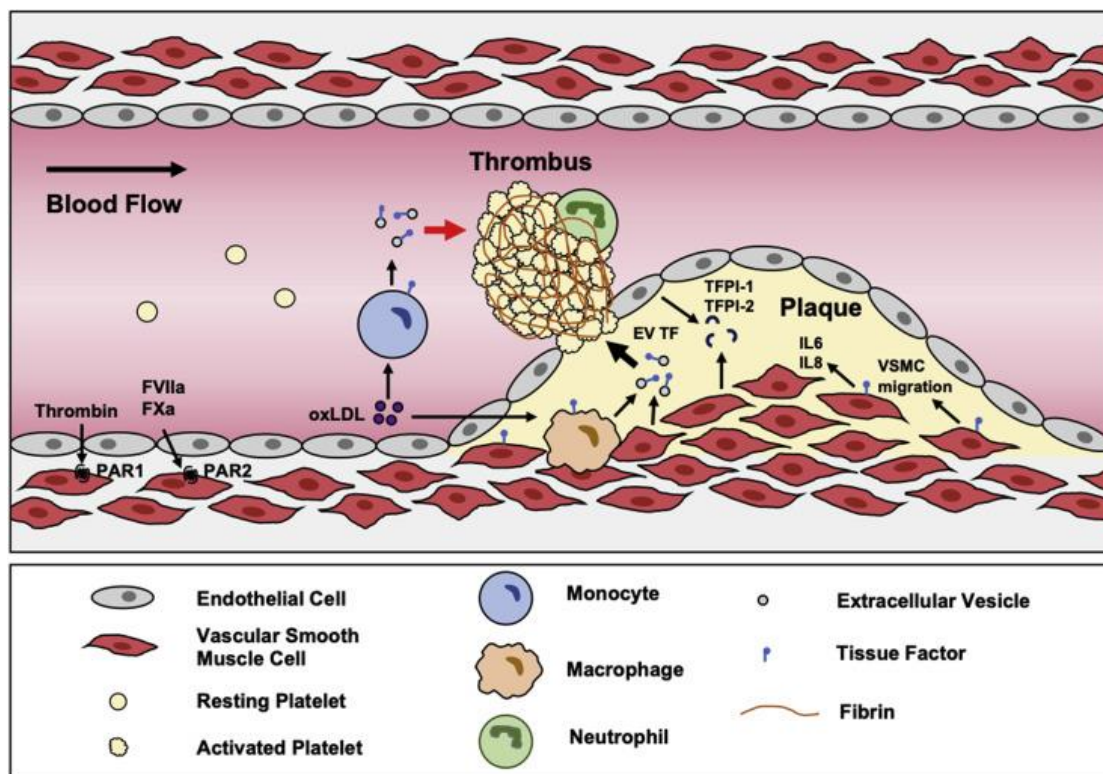
Η εργασία αποτελείται από δυο μέρη, στο γενικό μέρος αναλύεται η στεφανιαία νόσος και η σχέση της με τη θρόμβωση καθώς και η αντιμετώπισή της ενώ στο ειδικό μέρος γίνεται αναφορά στο υλικό σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή και την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

1.1. Στεφανιαία Νόσος- Θρόμβωση

Στεφανιαία νόσος είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία παρεμποδίζεται η ομαλή ροή της κυκλοφορίας του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία εξαιτίας λειτουργικών ανωμαλιών των αγγείων ή λόγω αθηροσκλήρωσης. Η στεφανιαία νόσος διακρίνεται σε οξεία στεφανιαία νόσο (Acute coronary syndrome, ACS) και σε σταθερή στεφανιαία νόσο (Chronic coronary syndrome, CCS). Η διάκριση αυτή βασίζεται σε προγνωστικά, κλινικά και θεραπευτικά κριτήρια ⁸.

Η αθηροσκλήρωση, αποτελεί το βασικό λόγο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και χαρακτηρίζεται από την δημιουργία και εναπόθεση αποφρακτικής ή μη αθηρωσκληρωτικής πλάκας στο ενδοθήλιο των επικαρδικών αρτηριών. Η αθηροσκληρωτική ή αλλιώς αθηρωματική πλάκα δημιουργείται από συνδετικό ιστό, κύτταρα, μέταλλα και χοληστερόλης. Έχει χαρακτηριστεί ως μια προοδευτική, πολύπαραγοντική και φλεγμονώδης διαδικασία. Ο παθολογικός μηχανισμός της δημιουργίας φλεγμονής οφείλεται στην παρουσία αυξημένης αρτηριακής πίεσης, καπνίσματος, στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και στα αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής όπως λευκά αιμοσφαίρια, ινωδογόνο και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ⁹.

Οι αθηρωματικές πλάκες συχνά δεν είναι σταθερές και δε μένουν στο σημείο όπου δημιουργήθηκαν, αυτό οδηγεί σε ρήξη ή διάβρωση της ινώδους κάψας τους και την έκθεση του εσωτερικού τους στην κυκλοφορία. Η κυκλοφορία του υλικού του πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία θρομβώσεων (μικρό θρομβώσεων ή ενδο-αυλικών θρόμβων επηρεάζοντας έτσι και το υπόλοιπο αρτηριακό σύστημα. Μεγαλύτερη ευαισθησία στην αθηροθρόμβωση εμφανίζουν οι καρωτίδες και οι αρτηρίες των κάτω άκρων χωρίς αυτό να αποκλείει και την εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου και σε άλλο σημείο του σώματος. Η αθηροθρόμβωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με την παρουσία συμπτωμάτων και να οδηγήσει σε ένα οξύ επεισόδιο είτε ασυμπτωματικά. Κατά την αθηροθρόμβωση παρατηρείται μια προοδευτική στένωση του αυλού μέχρι την ολική απόφραξη του αγγείου ¹⁰.



Εικόνα 1: Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στη διαδικασία αθηροσκλήρωσης και αθηροθρόμβωσης. Η παρουσία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα) και η υψηλή έκφραση κυτταροκινών σε συνδυασμό με την παρουσία χοληστερόλης έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στο ενδοθήλιο των αρτηριών ¹¹

Ως οξεία στεφανιαία νόσο ορίζεται η παθολογική κατάσταση μείωσης ή διακοπής της ροής του αίματος κατά μήκος της στεφανιαίας κυκλοφορίας με αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου συνοδευόμενη ή όχι από νέκρωση του ιστού του μυοκαρδίου. Ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο διακρίνεται βάσει βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη) είτε βάσει ηλεκτροκαρδιογραφικών (ΗΚΓ) ευρημάτων. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα που συναντώνται είναι: έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (ST elevation myocardial infarction, STEMI), έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (Non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI), ασταθής στηθάγχη, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ¹².

Ως σταθερή (χρόνια) στεφανιαία νόσο, χαρακτηρίζεται η νόσος με επεισόδια αναστρέψιμης ισχαιμίας του καρδιακού ιστού υπό την επίδραση ενός παράγοντα που αυξάνει το έργο της καρδιάς και τις ανάγκες του οργανισμού σε θρεπτικά στοιχεία και οξυγόνο.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, φαίνεται ότι μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου εμφανίζουν οι άνδρες άνω των 40 ετών, με την πιθανότητα αυτή να αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Η στεφανιαία νόσος εκτός από το φύλο εξαρτάται και από πλήθος παραγόντων, οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου κατηγοριοποιούνται σε «παραδοσιακούς», μη παραδοσιακούς και σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Ο διαχωρισμός παραδοσιακών και μη χρησιμοποιείται για να δείξει τους παράγοντες που αποδεδειγμένα συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου και σε αυτούς που βρίσκονται υπό μελέτη για την εμπλοκή τους. Ο διαχωρισμός σε τροποποιήσιμους και μη βασίζεται σε αυτούς τους παράγοντες που μπορούν να μεταβληθούν με αλλαγή του τρόπου ζωής ή με τη φαρμακευτική αγωγή και σε αυτούς που δεν μπορούν να μεταβληθούν. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες βρίσκεται το φύλο, η ηλικία και η καταγωγή. Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που ανήκουν στη μαύρη φυλή εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα κατά 33% σε σχέση με όσους ανήκουν στην καυκάσια φυλή, ενώ οι Ασιάτες εμφανίζουν την πικρότερη πιθανότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (3,7 %) ^{10, 13}.

Εκτός όπως από το γενετικό υπόβαθρο σημαντικό ρόλο παίζει και ο τρόπος ζωής για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Οι παράγοντες που έχουν κατηγορηθεί περισσότερο για την προδιάθεση εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι η παχυσαρκία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δισλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σημαντικό ρόλο παίζει και η διατροφή αφού η διατροφή που χαρακτηρίζεται από κατανάλωση λίπους, η συχνή λήψη υδατανθράκων και η μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών αυξάνουν κατά πολύ την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ενώ η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να έχει ευεργετική δράση στη σωστή λειτουργία της καρδιάς. Επίσης, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση πιθανότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 30% των θανάτων που έχουν ως αιτία τη στεφανιαία νόσο έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με το κάπνισμα. Η νικοτίνη του τσιγάρου φαίνεται ότι συμμετέχει ενεργά στην πορεία της αθηρογένεσης, επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξάνει τη φλεγμονή και την ποσότητα της LDL. Η επιβλαβής αυτή δράση του καπνίσματος επίσης φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη ^{14, 15}.

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου

Τροποποιήσιμοι παράγοντες	Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες
Δισλιπιδαιμία	Ηλικία
Αρτηριακή Υπέρταση	Φύλο
Σακχαρώδης Διαβήτης	Φυλή
Κάπνισμα	Οικογενειακό ιστορικό
Παχυσαρκία	Ιατρικό ιστορικό αγγειακής νόσου
Κατανάλωση αλκοόλ	
Καθιστική ζωή	
Διατροφή	

1.2. Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της στεφανιαίας περιλαμβάνει αρχικά την αλλαγή του τρόπου ζωής (αλλαγές στη διατροφή και έναρξη σωματικής άσκησης), τη φαρμακευτική παρέμβαση και τις επεμβατικές παρεμβάσεις (αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών ή και αορτοστεφανιαία παράκαμψη).

Το πρώτο βήμα της αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου αφορά την αλλαγή της διατροφής, την έναρξη της σωματικής άσκησης και μέσω αυτών των αλλαγών ο ασθενής να οδηγηθεί σε μείωση του δείκτη μάζας σώματος. Επίσης, είναι σημαντική η ελάττωση ή και η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση της λήψης αλκοόλ, η υιοθέτηση της άναλου δίαιτας και η έναρξη της αερόβιας άσκησης ¹⁶.

1.2.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Πολλές κατηγορίες φαρμάκων χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση όλων των μορφών της στεφανιαίας νόσου και έχουν ως στόχο την παράταση της επιβίωσης, τη δευτερογενή πρόληψη και την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η αγωγή που τροποποιεί τη νόσο βασίζεται σε ένα θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγιοτενσίνης II, στατίνες (αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης) και η ασπιρίνη (για την αντιαιμοπεταλιακή δράση της). Επίσης, με σκοπό την ανακούφιση των υπόλοιπων συμπτωμάτων στα θεραπευτικά σχήματα

προστίθενται αντιπηκτικά φάρμακα (ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, κλασσική ηπαρίνη, αναστολείς θρομβίνης και νεότερα αντιπηκτικά), άλλα αντιαιμοπεταλικά (αναστολείς υποδοχέων ADP π.χ. κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, αναστολείς υποδοχέων IIb/IIIa), β-αδρενεργικοί αναστολείς, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά και νιτρώδη. Τα αντιαιμοπεταλικά, αντιπηκτικά και νιτρώδη παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο σε οξεία όσο και σε σταθερή στεφανιαία νόσο. ενώ οι β-αναστολείς, αναστολείς αγγειοτενσίνης και τα διουρητικά στοχεύουν περισσότερο στη μείωση της αρτηριακής πίεσης¹⁷.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία το θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει β- αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και νιτρώδη (βραχείας και μακράς διάρκειας)¹⁸.

Αναστολείς βήτα αδρενεργικών υποδοχέων (β-αναστολείς, β-blockers)

Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι ο τύπος αδρενεργικών υποδοχέων που συναντώνται σε καρδιά, πνεύμονες, αγγεία και μύες και διακρίνονται σε β1 και β2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Ανάλογα τον ιστό, παρατηρείται επικράτηση διαφορετικού τύπου β αδρενεργικού υποδοχέα. Στην καρδιά συναντώνται και οι δυο τύποι (β1, β2) ενώ στα αγγεία, στους αεραγωγούς και τους μύες κυρίως οι β2 υποδοχείς. Επίσης, νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ένας τρίτος τύπος β υποδοχέα (β3) συσχετίζεται με το μεταβολισμό. Η εμπλοκή τους σε βασικές λειτουργίες των ιστών που συναντώνται, καθιστά τους υποδοχείς αυτούς φαρμακευτικούς στόχους. Συγκεκριμένα, οι β υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τη βρογχοδιαστολή στους αεραγωγούς των πνευμόνων, την αγγειοδιαστολή, τη χάλαση της μήτρας (β2 υποδοχείς), την αύξηση της γλυκόζης και της ινσουλίνης, τη μυϊκή σύσπαση και την ινότροπο δράση της καρδιάς.

Μια σειρά φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει δημιουργηθεί και διεγείρουν ή αποκλείουν τους β- υποδοχείς. Συγκεκριμένα η διέγερση των β1 υποδοχέων πραγματοποιείται από φάρμακα θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας ενώ η διέγερση των β2 υποδοχέων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή και τη βρογχοδιαστολή σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άσθμα. Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται κυρίως ως αντιυπερταστικά, φάρμακα κατά των αρρυθμιών και στη στεφανιαία νόσο.

Στην περίπτωση της στεφανιαίας νόσου, οι β-αποκλειστές όταν συνδυαστούν με νιτρώδη και ανταγωνιστές ασβεστίου μπορούν να αυξήσουν την αντοχή του μυοκαρδίου στις περιπτώσεις

στηθάγχης. Επίσης, χρησιμοποιούνται και σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου αφού φαίνεται ότι μπορούν να μειώσουν την επανεμφάνιση εμφράκτου αλλά και η οξεία χορήγηση τους (κυρίως της ατενολόλης) στην οξεία φάση του εμφράγματος μπορεί να μειώσει τη θνητότητα. Επιπροσθέτως, ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς με καρδιακής ανεπάρκεια έχουν οδηγήσει σε αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο έχει παρατηρηθεί ότι μπορούν να βελτιώσουν την κλινική εικόνα τους.

Συγκεκριμένα οι β1-εκλεκτικοί αποκλειστές μετοπρολόλη, ατενολόλη (100 mg ημερησίως) και βισοπρολόλη (10 mg ημερησίως) αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη σταθερή στηθάγχη. Η εκλεκτικότητα των αποκλειστών αυτών στους β1 υποδοχείς, τους καθιστά και καλώς ανεκτά σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άσθμα ¹⁹.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (Calcium Channels Blockers, CCBs)

Τα ιόντα ασβεστίου είναι απαραίτητα για τη μυϊκή σύσπαση των μυϊκών κυττάρων και των κυττάρων του μυοκαρδίου και η είσοδός τους στο εσωτερικό των κυττάρων πραγματοποιείται μέσω διαύλων ιωδίου που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Το ασβέστιο είναι σημαντικό στη σύσπαση του μυοκαρδίου και τη λειτουργικότητά τους και διαταραχές στη συγκέντρωσή τους έχουν συνδεθεί με πολλές καρδιακές ασθένειες. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς ασβεστίου τύπου L που βρίσκονται στην επιφάνεια των καρδιακών κυττάρων έχουν ως λειτουργία τη μεταφορά ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό των κυττάρων. Η εισροή ιόντων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα της ρυανοδίνης (Ryanodine receptor, RyR) και την περαιτέρω απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η ενεργοποίηση και των δυο αυτών τύπων υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου κατά 10 φορές και την πρόσδεση των ιόντων ασβεστίου στην τροπονίνη C, οι δράσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την πυροδότηση της μυϊκής σύσπασης ²⁰.

Ο αποκλεισμός των διαύλων ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο τη μείωση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας, τη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων και τη συσταλτικότητα των κοιλίων. Ως συνέπεια της αναστολής της εισόδου ασβεστίου είναι η

αγγειοδιαστολή, η καταπολέμηση της στηθάγχης και της υπέρτασης, η ρύθμιση των αρρυθμιών και η γενική αρνητική ινότροπος δράση.

Οι βασικές κατηγορίες αποκλειστών διαύλων ασβεστίου είναι οι διυδροπυριδίνες (1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς), φαινυλαλκυλαμίνες και βενζοθειαζεπίνες. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι αναστολείς είναι η αμλοδιπίνη, νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη (διυδροπυριδίνες). διλτιαζέμη (βενζοθειαζεπίνη), βεραπαμίλη (φαινυλαλκυλαμίνη). Η διέγερση του συμπαθητικού που προκαλείται από τις διυδροπυριδίνες, πιθανόν εξηγεί την αντι-στηθαγχική δράση των αποκλειστών ασβεστίου ²⁰.

Νιτρώδη (βραχείας και μακράς δράσης)

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από το αμινοξύ αργινίνη μέσω της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου. Το NO απελευθερώνεται και εισέρχεται στα λεία μυϊκά κύτταρα επηρεάζοντας την έκλυση του κυκλικού GMP (cGMP) οδηγώντας σε χάλαση του λείου μυϊκού κυττάρου. Τα νιτρώδη οδηγούν σε διαστολή του μυοκαρδίου και είναι κατάλληλα για την αγωγή της οξείας αριστερής κάμψης. Η δράση τους επικεντρώνεται στη μείωση της στηθάγχης και στη βελτίωση της ικανότητας άσκησης των ασθενών χωρίς όμως να έχει βρεθεί βελτίωση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο ²¹.

Ρανολαζίνη και Ιβαπραδίνη

Αποτελεί θεραπεία 2^{ης} γραμμής για τη στεφανιαία νόσο και είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας καθυστερημένων ρευμάτων νατρίου σε μυοκαρδιακά κύτταρα με ισχαιμία. Η δράση της σχετίζεται με τη μείωση της διαστολικής πίεσης κατά το ισχαιμικό επεισόδιο, τη διευκόλυνση της πλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών και τη διακοπή της ισχαιμίας.

Η ιβαπραδίνη επίσης αποτελεί θεραπεία 2^{ης} γραμμής, επιβραδύνει τη λειτουργία του φλεβόκομβου και μειώνει την καρδιακή συχνότητα των ασθενών. Επιπλέον, μειώνει τα επεισόδια στηθάγχης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η χορήγηση ιβαπραδίνης έχει δείξει βελτίωση της θνητότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ²².

Αντιαμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επεμβατική θεραπεία χρησιμοποιούνται ευρέως αντιαιμοπεταλιακά (ασενοκουμαρόλη) και αντιπηκτικά φάρμακα (ασπιρίνη). Τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν το σχηματισμό θρόμβου στις αρτηρίες, που είναι η κύρια αιτία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Τα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) δρουν εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου προλαμβάνοντας έτσι τη δημιουργία θρόμβου. Τα αντιπηκτικά φάρμακα χορηγούνται κυρίως σε ασθενείς με θρόμβωση εν τω βάθει των φλεβών, με κολπική μαρμαρυγή, με μεταλλική βαλβίδα και εμποδίζουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων προς σχηματισμού θρόμβου.

1.2.2. Επεμβάσεις

Ο συνδυασμός επέμβασης και φαρμακευτικής αγωγής είναι αποτελεσματικός στη μείωση της θνητότητας σε περιστατική οξεία εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ποσοστό περίπου 20%. Οι επεμβατικές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί για τον έλεγχο της λειτουργίας του ενδοθηλίου και τον έλεγχο της λειτουργίας των στεφανιαίων αγγείων. Η θρομβόλυση φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην θνησιμότητα (ενδονοσοκομειακή και μηνιαία) κυρίως σε ηλικίες μικρότερες των 85 ετών.

Η αγγειοπλαστική εφαρμόζεται κατά την οξεία φάση τους εμφράγματος χωρίς προηγούμενη χρήση θρομβολυτικής αγωγής. Οι νεότερες τεχνικές περιλαμβάνουν τη διαδερμική διαλυτική επέμβαση όπου η παρακέντηση πραγματοποιείται με παρακέντηση μέσω του δέρματος και όχι εγχειρητικά και ο καθετήρας προωθείται προς την καρδιά μέσω του αυλού των αρτηριών ²³.

Επίσης, από τα τέλη περίπου της δεκαετίας του 1980 έχει εισήχθη στην κλινική πράξη η χρήση των stents τα οποία μπορούν να μειώσουν την εκ νέου στένωση και προλαμβάνουν ή ακόμα θεραπεύουν τον απότομο σχηματισμό θρόμβου στις στεφανιαίες αρτηρίες ²⁴.

Τέλος, η διαδερμική στεφανιαία αγγειογραφία αποτελεί την επιτομή της διάγνωσης με τη χρήση σκιαγραφικής ουσίας η οποία βοηθά στον ανατομικό έλεγχο. Οι νεότερες τεχνικές FFR, IVUS και OCT χρησιμοποιούνται για τον πιο λεπτομερή ανατομικό και λειτουργικό προσδιορισμό του αγγείου και πιθανών βλαβών ²⁵.

Function	Drug category
Reduce risk of blood clots	Antiplatelet (aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
Slow disease progression	Lipid modifiers (fibrates, statins)
Symptom relief	Beta blockers Calcium channel blockers Nitrates Renin angiotensin system antagonists Others (eg, other vasodilators and ivabradine)

Εικόνα 2: Φαρμακευτική προσέγγιση των στεφανιαίων νοσημάτων ανάλογα το στάδιο της νόσου ²⁶.

1.3. Αγγειοπλαστική

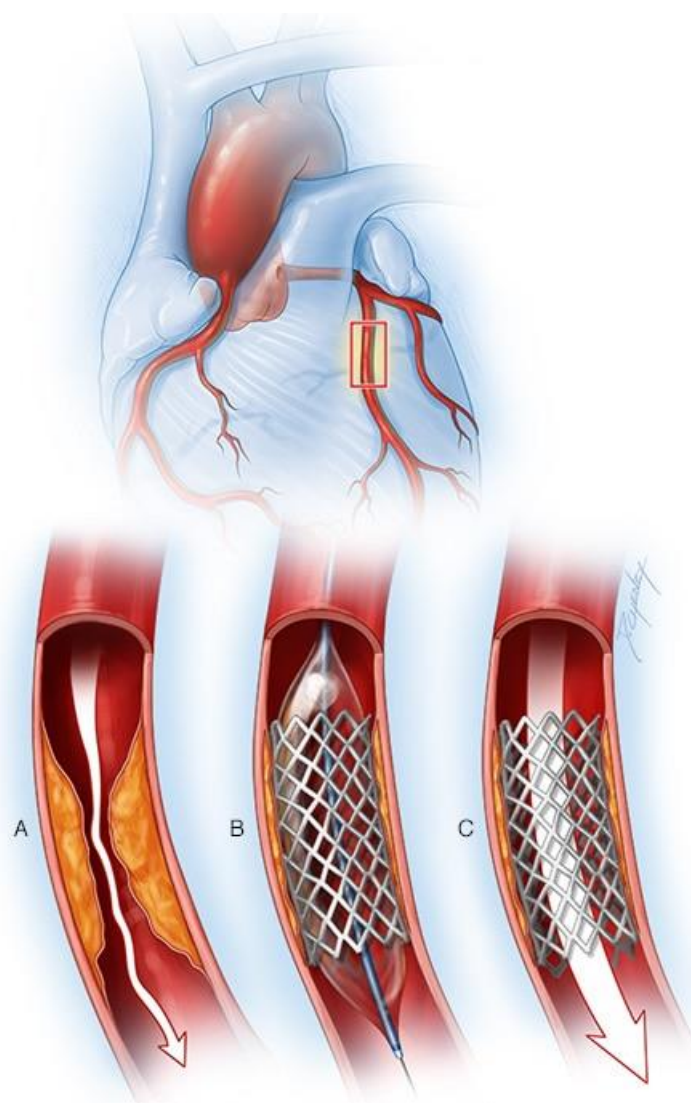
Για την αποκατάσταση των στενώσεων και των αποφράξεων των στεφανιαίων αρτηριών, η επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται κυρίως είναι η αγγειοπλαστική (Percutaneous Coronary Intervention, PCI). Η πραγματοποίησή της γίνεται με τη χρήση ενός ειδικού μπαλονιού. Το ειδικό αυτό μπαλόνι τοποθετείται στο σημείο της στένωσης από το ειδικό ιατρό και πραγματοποιούνται 2 με 3 κύκλοι φουσκώματος και ξεφουσκώματος μέχρι την επίτευξη της επέκτασης του αγγείου στη φυσιολογική διάμετρο. Επίσης, για τη διάνοιξη και διατήρηση του αγγείου χρησιμοποιούνται και μεταλλικά σπειράματα (stents) τα οποία παραμένουν στο σημείο μέχρι την επίτευξη της επιθυμητής διαμέτρου. Και οι δυο ανωτέρω τεχνικές φαίνεται ότι μπορούν να διατηρήσουν τη διάμετρο του αγγείου στην πρότερη φυσιολογική κατάσταση με τα stents να υπερτερούν εξαιτίας της μειωμένης πιθανότητας επαναστένωσης. Τα stents που χρησιμοποιούνται μπορούν να είναι «γυμνά» ή επενδεδυμένα ή να εκλύουν φαρμακευτικές ουσίες ²⁷

Συγκεκριμένα, αφότου γίνει διάγνωση με στεφανιογράφημα, ο ασθενής υποβάλλεται σε τοπική αναισθησία στην περιοχή όπου πρόκειται να πραγματοποιηθεί ο καθετηριασμός (μηριαία ή κερκιδική προσπέλαση) και ο καθετήρας προωθείται έως τη στεφανιαία αρτηρία όπου έχει βρεθεί

η στένωση. Το σύρμα προωθείται και εν συνεχεία ο καθετήρας που φέρει το ειδικό μπαλόνι φτάνει στο σημείο της στένωσης και φουσκώνει με αποτέλεσμα τη διάνοιξη. Μετά την απόσυρση του καθετήρα με το μπαλόνι, προωθείται ένας δεύτερος καθετήρας ο οποίος έχει ένα συμπιεσμένο μεταλλικό πλέγμα (stent). Το stent παραμένει στο σημείο της βλάβης και μετά την έξοδο του δεύτερου καθετήρα με σκοπό τη διατήρηση του αυλού του αγγείου ανοιχτό.

Στα πλαίσια της αγγειοπλαστικής μπορεί να πραγματοποιηθεί επίσης αναρρόφηση θρόμβων και αφαίρεση αθηρώματος (αθηρεκτομή). Στην πρωτογενή αγγειοπλαστική, η οποία διενεργείται σε διάστημα 12 ωρών από τη χρονική στιγμή της εμφάνισης του θωρακικού πόνου, πραγματοποιούνται κυρίως θρομβολύσεις. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική πρέπει να πραγματοποιηθεί σε χρονικό διάστημα 90 λεπτών από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ²⁸). Μετά το πέρας της διαδικασίας παρακολουθείται για ένα 24ωρο από τον ιατρό και εν συνεχεία εξέρχεται με οδηγίες.

Η απουσία σοβαρής στεφανιαίας νόσου στη νόσο 3 αγγείων και στη νόσο 2 αγγείων όπου συμμετέχει η πρόσθια κατιούσα αρτηρία η αγγειοπλαστική αποτελεί ένδειξη για τη χρήση της αγγειοπλαστικής. Αντίθετα, στένωση στελέχους συνοδευόμενη με μέτρια έως σοβαρή στεφανιαία νόσο, η αγγειοπλαστική δεν ενδείκνυται ²⁹.



Εικόνα 3: Διαδικασία αγγειοπλαστικής. Αρχικά, γίνεται ο εντοπισμός του σημείου της στένωσης (Α). Κατά την πρώτη είσοδο του καθετήρα γίνεται η διάνοιξη με μπαλονάκι (Β) και στη δεύτερη είσοδο του καθετήρα τοποθετείται το μεταλλικό stent (C) το οποίο θα διατηρήσει τον αυλό του αγγείου ανοιχτό

1.4. Σταθερή Στεφανιαία νόσος

Η σταθερή ή αλλιώς χρόνια στεφανιαία νόσος οφείλεται σε στένωση της επικαρδιακής αρτηρίας συνοδευόμενη από στηθάγχη. Η ετήσια θνησιμότητα είναι περίπου 1,2-2,4%, η εμφάνιση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες ηλικίας 45-64 ετών είναι 5-7% ενώ για την ηλικία 56-84% σχεδόν διπλασιάζεται (10-

12%). Η ύπαρξη υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα επιδρούν αρνητικά στην πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου ³⁰.

1.5. Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2019 για τα Χρόνια Στεφανιαία Σύνδρομα

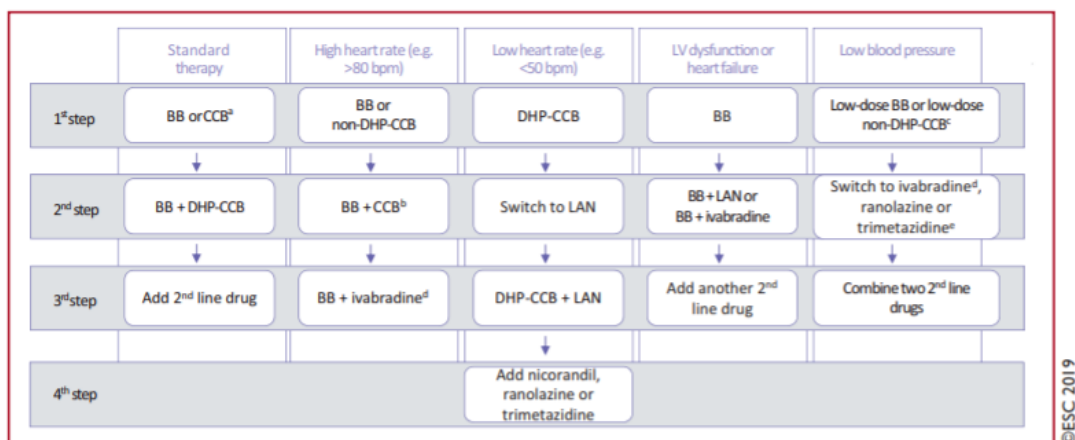
Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας στα πλαίσια της διάγνωσης και της διαχείρισης των χρόνιων στεφανιαίων νοσημάτων εξέδωσε τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες προς τους επαγγελματίες υγείας με σκοπό τη βελτίωση των ακολουθούμενων στρατηγικών θεραπειών. Η σημαντική διαφορά της νέας αυτής έκδοσης αφορά ότι είναι επικεντρωμένες περισσότερο στη χρόνια (σταθερή) στεφανιαία νόσο. Συγκεκριμένα, σε αυτές τις κατευθυντήριες, η χρόνια στεφανιαία νόσος έχουν διατυπωθεί έξι κλινικά «σενάρια» τα οποία έχουν συναντηθεί στους ασθενείς. Τα έξι αυτά σενάρια είναι ³¹:

- (i) ασθενείς οι οποίοι είναι «ύποπτοι» για στεφανιαία νόσο και εμφανίζουν «σταθερά» συμπτώματα στηθάγχης ή/και δύσπνοια
- (ii) ασθενείς με νέα εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και υποψία στεφανιαίας νόσου
- (iii) ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς με σταθεροποιημένα συμπτώματα και <1 έτος μετά από την εμφάνιση οξείας στεφανιαίας νόσου ή ασθενείς με πρόσφατη επαναγγείωση
- (iv) ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς οι οποίοι είναι περισσότερο από 1 έτος μετά την αρχική διάγνωση ή επαναγγείωση
- (v) ασθενείς με στηθάγχη και υποψία αγγειοσπαστικής ή μικροαγγειακής νόσου
- (vi) ασυμπτωματικοί στους οποίους ανιχνεύεται στεφανιαία νόσος ύστερα από έλεγχο.

Διαφορές και στη θεραπευτική στρατηγική σημειώθηκαν στις νέες οδηγίες. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και φλεβόκομβο, προτείνεται η προσθήκη ενός δεύτερου αντιπηκτικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την ασπιρίνη με σκοπό τη μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη όταν αυτοί εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων χωρίς όμως να εμφανίζουν κίνδυνο αιμορραγιών. Επιπλέον, σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ σε σχέση με τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα ενώ μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων προτείνεται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc score ≥ 2 σε άνδρες και ≥ 3 σε γυναίκες. Σε

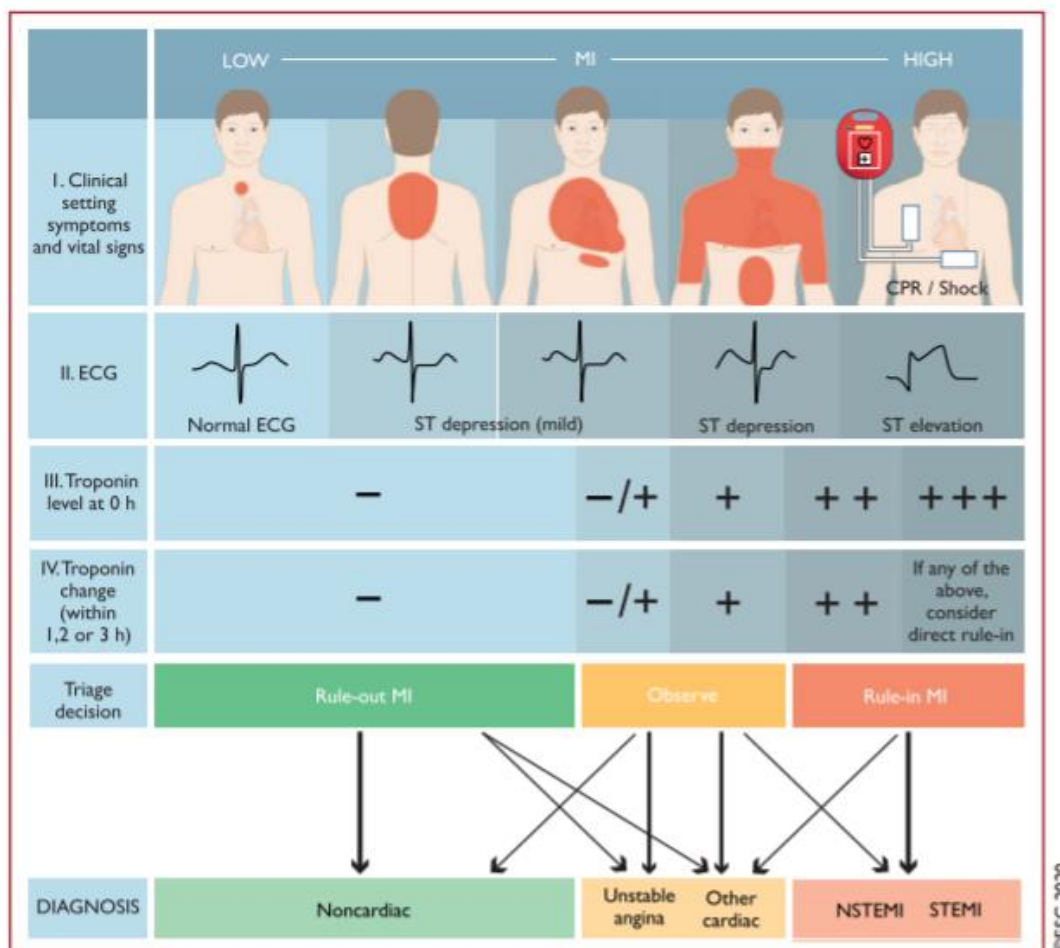
ασθενείς μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με κολπική μαρμαρυγή προτείνεται η χορήγηση νέων αντιπηκτικών παραγόντων (απιξαμπάνη 5mg, δαμιπικατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως, εδοξαμπάνη 60 mg και ριναροξαβάνη 20 mg μια φορά ημερησίως) σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλική θεραπεία. Επίσης, σε ασθενείς στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί stent ή έχουν υποστεί ισχαιμικό επεισόδιο και βρίσκονται υπό υψηλό κίνδυνο αιμορραγιών προτείνεται η χρήση 15 mg οξαμπάνης μια φορά ημερησίως σε σχέση με ριναροξαβάνη, καθώς ενδείκνυται και η χορήγηση 150 mg δαμιπαγκράνης δύο φορές ημερησίως έναντι 110 mg δαμιπαγκράνης³².

Επίσης, προτείνεται ταυτόχρονη χρήση αναστολέα αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν ως μονοθεραπεία ασπιρίνη, DAPT ή μονοθεραπεία OAC που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Ενώ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο προτείνεται η χορήγηση αναστολέων συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης όπως εμπαγλιφοζίνη, καναγλιφοζίνη και δαπαγλιφοζίνη ή η χορήγηση αγωνιστών του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου-1 (GLP-1)³³.



Εικόνα 4: Η θεραπευτική προσέγγιση των στεφανιαίων νοσημάτων. Παρουσιάζονται η θεραπευτική στρατηγική και οι παραλλαγές της σύμφωνα με τη συννοσηρότητα και το στάδιο κατηγοριοποίησης της στεφανιαίας νόσου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το έτος 2019 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας. BB=β-blockers, bpm=beats per minute, CCB=αναστολείς διαύλων ασβεστίου, DHP-CCB= διυδροπυριδίνες (υποκατηγορία ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου), HF=καρδιακή ανεπάρκεια, LAN= νιτρώδη μακράς διάρκειας, LV= αριστερή κοιλία, non-DHP-CCB= ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου εκτός διυδροπυριδινών.

Επίσης, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 δόθηκαν και διευκρινήσεις για τον διαγνωστικό αλγόριθμο των στεφανιαίων νοσημάτων. Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται στα ζωτικά σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τη συγκέντρωση της τροπονίνης³⁴.



Εικόνα 5: Διαγνωστικός αλγόριθμος της οξείας στεφανιαίας νόσου. Αρχικά γίνεται η μέτρηση των κλινικών συμπτωμάτων και ζωτικών σημείων του ασθενούς. Στη συνέχεια γίνεται μέτρηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, μέτρηση τροπονίνης σε διάστημα 3 ωρών.

Ειδικό μέρος

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1. Σκοπός της μελέτης

Τα στεφανιαία νοσήματα και γενικότερα οι ασθένειες που σχετίζονται με την εύρυθμη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτων παγκοσμίως. Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία αποτελούν μεγάλο στοίχημα για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και μεγάλα ποσά διατίθενται από τις κυβερνήσεις του δυτικού κόσμου σε καμπάνιες επαγρύπνησης και ενημέρωσης. Ο τρόπος ζωής, οι διατροφικές συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και τη βαρύτητα. Η δημιουργία θρόμβων στις στεφανιαίες αρτηρίες εξαιτίας υπερχοληστερολαιμίας ή/και δυσλιπιδαιμιών είναι βασική αιτία εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται περιέχουν αντιαιμοπεταλιακά, αντιθρομβωτικά, φάρμακα κατά της δυσλιπιδαιμίας, β-ανταγωνιστές και αναστολείς διαύλων ασβεστίου. Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς με στενώσεις υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική όπου χρησιμοποιούνται ειδικά stent για να διατηρήσουν τη διάμετρο του αγγείου σε φυσιολογικά πλαίσια.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου με σκοπό τη δευτερογενή πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της εγχώριας και διεθνούς βιβλιογραφίας, και ύστερα από τον έλεγχο της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν οι πλέον κατάλληλες μελέτες σχετικά με το αντικείμενο της εργασίας μας.

2.2. Μέθοδος της μελέτης

Για την επίτευξη του στόχου αυτού, θα γίνει ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε μελέτες περίπτωσης (case-studies), μελέτες κοόρτης (cohort studies) και επιδημιολογικές μελέτες. Επίσης,

για την περαιτέρω κατανόηση και της επίτευξη του στόχου διατυπώνεται το ερευνητικό ερώτημα με βάσει το ερευνητικό εργαλείο PICO.

Το ερώτημα PICO αποτελεί ένα ερευνητικό εργαλείο το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην Ιατρική βασισμένη σε αποδείξεις με σκοπό να διατυπωθεί το ερευνητικό ερώτημα της μελέτης. Συγκεκριμένα, η λέξη PICO αφορά το ακρωνύμιο των λέξεων People/Population, Investigation, Comparison και Outcome)³⁵. Στην παρούσα μελέτη το ερώτημα διαμορφώνεται ως εξής: Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (P) ποια είναι η αντιθρομβωτική αγωγή που θα χρησιμοποιηθεί (I) με σκοπό τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Για τη συστηματική αναζήτηση των άρθρων ακολουθήθηκαν τα 27 σημεία που ορίζει η μέθοδος PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)³⁶.

2.2.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών και κριτήρια αποκλεισμού

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας θα γίνει σε διαδικτυακές βάσεις δεδομένων, όπως η Pubmed, Scopus, Google Scholar και Cochrane Library. Η μελέτη θα περιοριστεί σε έγκυρα και έγκριτα (peer-review) περιοδικά, τα άρθρα θα είναι της τελευταίας δεκαετίας και για την εύρεση των κατάλληλων άρθρων θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση λέξεων-κλειδιών. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “coronary artery disease”, “angioplasty”, “primary prevention”, “secondary prevention” και “antithrombotic treatment”.

Εξαιτίας του μεγάλου όγκου αποτελεσμάτων, χρησιμοποιήθηκε μια σειρά κριτηρίων αποκλεισμού όπως ο συντελεστής απήχησης του περιοδικού (impact factor)³⁷. Επίσης, δε χρησιμοποιήθηκαν προκλινικές μελέτες, μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών (<10) και μελέτες που δεν ήταν στην ελληνική ή την αγγλική γλώσσα.

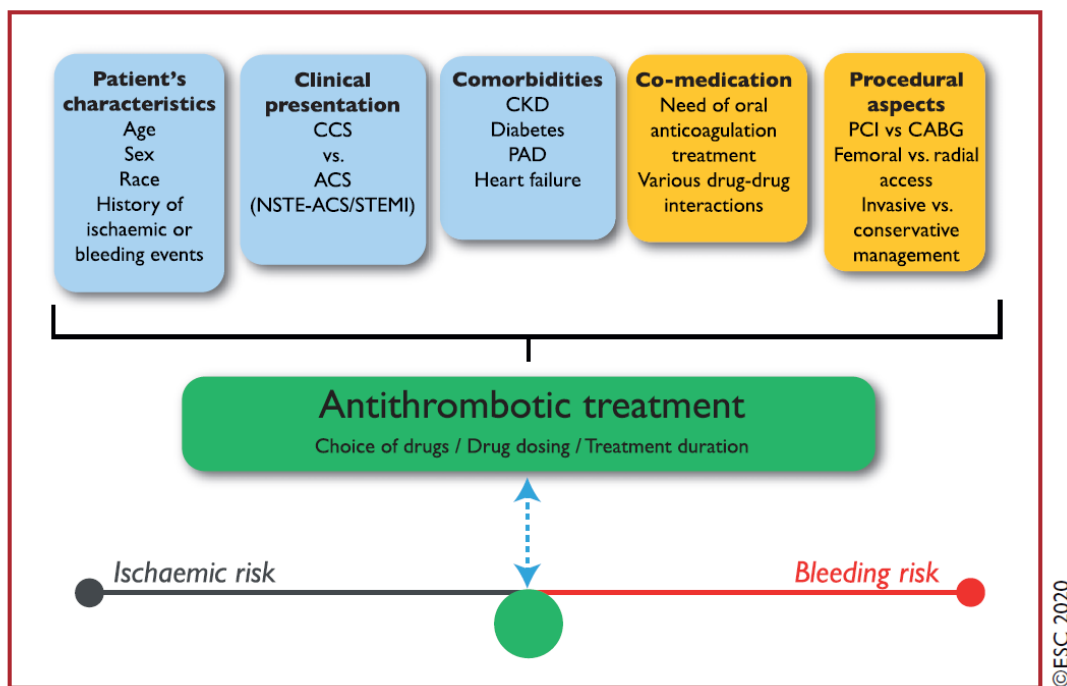
2.2.2. Τελική επιλογή μελετών

Η τελική επιλογή των μελετών έγινε σε συνεργασία με τον επιβλέποντα καθηγητή βάσει των ανωτέρω κριτηρίων που είχαν τεθεί.

Κεφάλαιο 3: Αποτέλεσμα

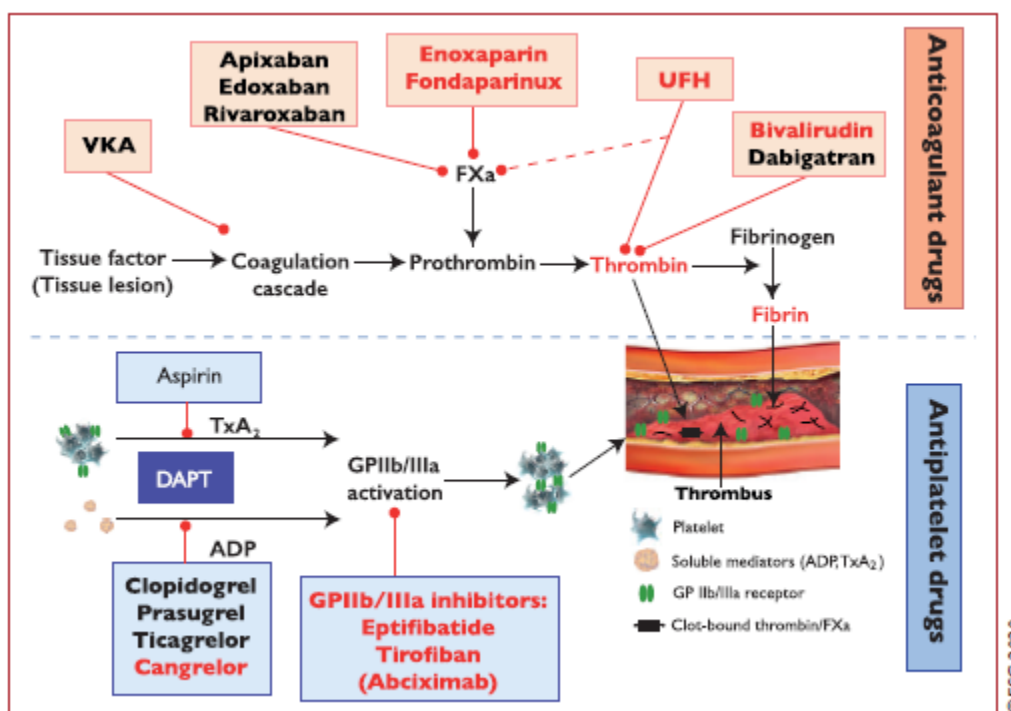
1.1. Αντιθρομβωτική αγωγή

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω ο σχηματισμός θρόμβου στις στεφανιαίες αρτηρίες αποτελεί ένα από τους κυριότερους λόγους εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Για το λόγο αυτό η θεραπεία των στεφανιαίων νοσημάτων περιλαμβάνει αντιθρομβωτικά φάρμακα ³⁸. Η χορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων θεωρείται υποχρεωτική αγωγή σε ασθενείς με NSTEMI και οξεία στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από το γεγονός αν έχει πραγματοποιηθεί κάποια επεμβατική μέθοδος. Η επιλογή του κατάλληλου αντιθρομβωτικού σχήματος, το χρονικό σημείο έναρξης αλλά και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες και θα πρέπει να απευθύνεται και σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.



Εικόνα 6: Καθοριστικοί παράγοντες της αντιθρομβωτικής αγωγής στη στεφανιαία νόσο. Ενδογενείς παράγοντες (π.χ. χαρακτηριστικά ασθενούς, κλινική εικόνα και συννοσηρότητα) σε συνδυασμό με εξωγενείς παράγοντες (π.χ. λήψη άλλων φαρμάκων και επεμβάσεις που έχει υποβληθεί ο εκάστοτε ασθενής) επηρεάζουν την επιλογή του φαρμάκου, τη δόση και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής. ACS= οξεία στεφανιαία νόσος, CABG= bypass στεφανιαίων αρτηριών, CCS= χρόνια στεφανιαία νόσος, CKD= χρόνια νεφρική νόσος, NSTEMI-ACS= non-STEMI οξεία στεφανιαία νόσος, PAD= περιφερική αρτηριακή νόσος, PCI= διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η πήξη του αίματος παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της NSTEMI οξείας στεφανιαίας νόσου και για το λόγο αυτό, η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και η προσωρινή αντιπηκτική δράση είναι απαραίτητη σε ασθενείς με NSTEMI οξεία στεφανιαία νόσο κυρίως σε ασθενείς με επαναγγείωση μυοκαρδίου με PCI. Η ασπιρίνη είναι φάρμακο εκλογής στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και δρα μέσω της αναστολής της παραγωγής της θρομβοξανθίνης A₂ σε δόσεις ≥ 75 mg/d. Αντίθετα, η κλοπιδογρέλη θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική στην αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και θα πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η θεραπεία με την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη αντενδείκνυται ή δεν είναι καλώς ανεκτή. Η προτεινόμενη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τη θεραπεία της NSTEMI-οξεία στεφανιαίας νόσου, περιλαμβάνει ασπιρίνη και έναν αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ (τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) ^{39, 40}.



Εικόνα 7: Αντιθρομβωτική θεραπεία σε non-STEMI οξεία στεφανιαία αρτηρία και οι φαρμακολογικοί στόχοι. ADP= διφωσφορική αδενοσίνη, DAPT= διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, FXa= παράγοντας Xa, GP=γλυκοπρωτεΐνη, TxA₂= Θρομβοξανθίνη A₂, UFH= μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, VKA= ανταγωνιστές βιταμίνης K.

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που βασίζεται στη χορήγηση αναστολέα P2Y₁₂ προτείνεται πριν από την αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών και όταν η ανατομία των στεφανιαίων είναι άγνωστη. Επίσης, η χορήγηση αντιπηκτικής θεωρίας ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς σε ένα θεραπευτικό σχήμα με αντιαιμοπεταλιακά κυρίως κατά τη διάρκεια της διαχείρισης της NSTE οξείας στεφανιαίας νόσου. Μια νεότερη επιλογή μπορεί να αποτελέσει η μπιβαλιρουδίνη (εκλεκτικός αναστολέας της θρομβίνης) η οποία φαίνεται να έχει καλύτερο φαρμακολογικό προφίλ από τις ηπαρίνες και καλύτερο χρόνο ημιζωής. Επιπλέον, η φονταπαρινόξη (εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Xa) ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί καθετηριασμό του μυοκαρδίου ⁴¹.

1.2. Πρωτογενής πρόληψη

Κύριος σκοπός της προληπτικής ιατρικής είναι η προφύλαξη της υγείας του ανθρώπου και έχει τις ρίζες της στα αρχαία χρόνια, ή ακόμα κανείς μπορεί να πει ότι προέρχεται από την προϊστορική εποχή όπου οι άνθρωποι τυλίγονταν με δέρματα ζώων ώστε να μην νοσήσουν από ασθένειες που οφείλονται στις καιρικές συνθήκες. Στην Αρχαία Ελλάδα η πρόληψη αφορούσε την αποφυγή ασθενών με λοιμώδη νοσήματα, αλλά και την καύση νεκρών σε περιπτώσεις επιδημιών. Πρώτος ο Ιπποκράτης ήταν υπέρμαχος της πρόληψης αναφέροντας συγκεκριμένα ότι η πρόληψη είναι καλύτερη από τη θεραπεία. Το μεγαλύτερο όμως άλμα που αφορούσε την προληπτική ιατρική έγινε από τον Άγγλο ιατρό Edward Jenner, ο οποίος το 1798 έθεσε σε κυκλοφορία το πρώτο εμβόλιο το οποίο είχε πολύ μεγάλη επιτυχία στην πρόληψη ενάντια της ευλογιάς. Μέχρι τότε η ευλογιά μετρούσε 60 εκατομμύρια θανάτους μόνο στη Ευρώπη ⁴².

Από την αρχαιότητα μέχρι και μετά το πέρας του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, οι επαγγελματίες υγείας λάμβαναν μέτρα για την πρόληψη διάφορων νοσημάτων. Μετά τη δεκαετία του 1960 μέσω της ανάπτυξης διαγνωστικών τεχνικών δόθηκε η δυνατότητα στους ιατρούς να θεραπεύουν τους ασθενείς κατά τα πρώιμα στάδια μιας ασθένειας η οποία δεν προλάβαινε να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. Στο χρονικό αυτό σημείο άρχισε να συγχέεται η πρόληψη με την έγκαιρη διάγνωση. Για το λόγο αυτό το 1964 ο Gerald Caplan έκανε προσπάθεια να διαχωρίσει την πρόληψη σε τρεις κατηγορίες: την πρωτογενή, τη δευτερογενή και την τριτογενή πρόληψη ⁴³.

Σύμφωνα με τον Carplan «η πρωτογενής πρόληψη περιλαμβάνει ενέργειες που αποσκοπούν στην αποφυγή ή μείωση της έκθεσης σε παράγοντες που συνδέονται αιτιολογικά με νοσήματα ή συμπτώματα», δηλαδή, η πρόληψη αυτή αποσκοπεί στην ελάττωση των επιπτώσεων μιας νόσου στον πληθυσμό. Σήμερα τα νοσήματα τα οποία αποτελούν τη μεγαλύτερη απειλή για την υγεία όπως τα καρδιαγγειακά, ο καρκίνος, οι αυτοκτονίες κ.ά. μπορούν να μειωθούν σημαντικά με την εφαρμογή προγραμμάτων πρωτογενούς πρόληψης ⁴⁴.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες οικονομικής επιβάρυνσης παγκοσμίως, συνεπώς, γίνονται προσπάθειες για την πρόληψη εμφάνισης τους. Ως πρωτογενής πρόληψη των OEM (οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου) ορίζεται η πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Κατά την πρωτογενή πρόληψη λαμβάνονται μέτρα σε άτομα χωρίς κλινική εκδήλωση της νόσου και σε ασυμπτωματικά άτομα όπου οι συνέπειες είναι εμφανείς μόνο με απεικονιστικές μεθόδους διάγνωσης. Το πρώτο βήμα για τη σωστή πρόληψη είναι η έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου οι οποίοι συνίσταται να διερευνώνται από την ηλικία των 18 ετών και να επαναλαμβάνονται κάθε πέντε έτη. Η μέθοδος εξέτασης και ο προληπτικός έλεγχος περιλαμβάνει ⁴⁵:

- Λήψη κληρονομικού ιστορικού ατόμου και συγγενών πρώτου βαθμού
- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης όπου η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι <120 mmHg και η συστολική αρτηριακή πίεση <80 mmHg
- Έλεγχος διατροφικών συνηθειών και κατανάλωση αλκοόλ
- Μέτρηση BMI (δείκτης μάζας σώματος), το οποίο πρέπει να είναι <25
- Βιοχημικός έλεγχος παραγόντων (π.χ. συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης, γλυκόζης)
- Αξιολόγηση της άθλησης και γενικώς της φυσικής δραστηριότητας του ατόμου

Επιπλέον, πρέπει να γίνεται υποχρεωτικά προληπτικός έλεγχος των λιπιδίων σε άνδρες ηλικίας άνω των 35 ετών και σε γυναίκες ηλικίας άνω των 45 ετών. Ακόμα, συνίσταται κάθε πέντε έτη ο έλεγχος για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Σε όλους τους ασθενείς, επίσης, συνίσταται η διακοπή του καπνίσματος, ενώ όσοι δε συμμορφώνονται με αυτό, ο έλεγχος των ανωτέρω πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο. Τα άτομα υψηλού κινδύνου, εκτός από τη διακοπή του καπνίσματος ενθαρρύνονται να αποκτήσουν φυσική δραστηριότητα και να έχουν μια ισορροπημένη διατροφή η οποία κατά προτίμηση θα είναι στα μεσογειακά πρότυπα. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας

αποτελεί το βάρος όπου τα άτομα πρέπει να αποφεύγουν την υπέρβαση των ορίων του BMI και εάν ήδη τα έχει ξεπεράσει θα πρέπει να «πέσει» κάτω από αυτά τα όρια. Τέτοιες κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες δίνονται για την πρόληψη στεφανιαίων νοσημάτων σε άτομα υψηλού κινδύνου δίνονται και σε άτομα τα οποία πάσχουν ήδη από κάποια στεφανιαία νόσο ^{46, 47}.

Στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, η διαιτητική «αγωγή» θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση όλους τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και να έχει ως στόχο τη σταδιακή αλλαγή του διαιτολογίου του με την υιοθέτηση διατροφικών επιλογών οι οποίες είναι ευεργετικές για την υγεία του. Μια τέτοιου είδους διατροφή έχει ως αποτέλεσμα στη ρύθμιση του σωματικού βάρους μέσα από ένα αρνητικό θερμιδικό ισοζύγιο, την καλή κατανομή των γευμάτων και την αποφυγή πρόχειρου φαγητού (fast food), γλυκών και αναψυκτικών. Ακόμα, μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση μέσω της μειωμένης κατανάλωσης αλατιού, τυποποιημένων τροφίμων, κατανάλωση καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου. Τέλος, μια σωστή διατροφή στοχεύει στη μείωση των υπερλιπιδαιμιών, στην κατανάλωση φυτικών ινών, λαχανικών και φρούτων, στην πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων και στην αποφυγή της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων ^{48, 49}.

Η θετική επίδραση της διατροφής στην πρόληψη και την έκβαση των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αποδειχθεί στη μελέτη CORA. Στη συγκεκριμένη μελέτη, έγινε σύγκριση μεταξύ γυναικών με στεφανιαία νόσο με γυναίκες οι οποίες δεν εμφάνισαν κάποια στεφανιαία νόσο και αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Μια εκτεταμένη ανάλυση που αφορούσε πλήθος παραγόντων οδήγησε στην παρατήρηση ότι οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με συντελεστή επίδρασης 0,7, υψηλή πρόσληψη κρέατος και αλλαντικών με συντελεστή επίδραση 2,5. Το τελικό συμπέρασμα ήταν ότι οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο συνήθιζαν να καταναλώνουν πού περισσότερο ζωικό λίπος και να τρέφονται με λιγότερα φρούτα και λαχανικά ⁵⁰.

Εκτός από τη ρύθμιση της διατροφής ως παράγοντας πρόληψης, η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί μια από τις κύριες μεθόδους της πρωτογενούς πρόληψης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί σε αρκετά μεγάλη σωματική και ψυχολογική εξάρτηση για το λόγο αυτό πολλές ευρωπαϊκές χώρες ακολουθούν μια αντικαπνιστική πολιτική όπου μέσω διατάξεων του Συντάγματος απαγορεύουν το κάπνισμα στους χώρους εργασίας, στους χώρους εστίασης και γενικά στους δημόσιους χώρους. Με τον τρόπο αυτό, βοηθούν στη διακοπή του καπνίσματος, αλλά προστατεύουν και την υγεία του υπόλοιπου πληθυσμού ⁵¹.

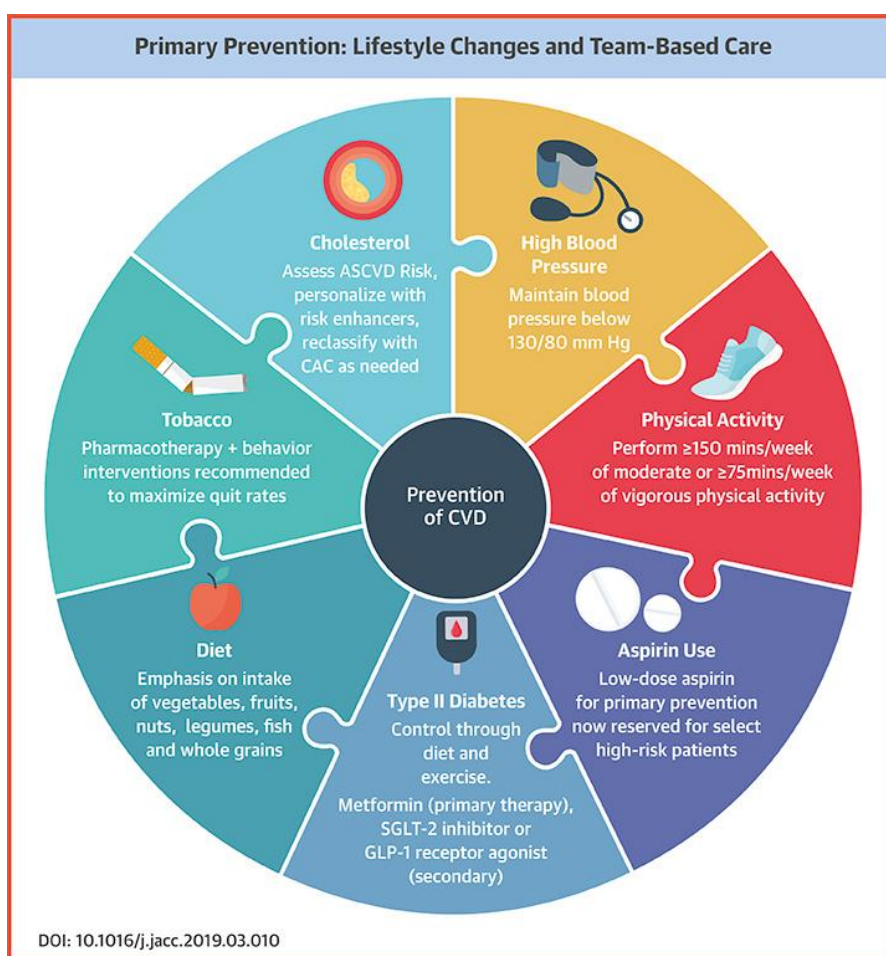
Το κάπνισμα σε ένα άτομο αυξάνει κατά πολύ το ποσοστό εμφάνισης μιας καρδιαγγειακής νόσου ενώ είναι πιθανότερο να εμφανίσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρά καρκίνο του πνεύμονα. Οι παράγοντες κινδύνου που αφορούν το κάπνισμα χωρίζονται σε 2 κατηγορίες, τους αντιστρεπτούς και τους μη. Οι αντιστρεπτοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι η υπέρταση, η στένωση στις καρωτίδες, η κολπική μαρμαρυγή, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα. Το μονοξείδιο του άνθρακα και η νικοτίνη παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου αφού μπορούν να προάγουν την αθηροσκλήρυνση μέσω της καταστροφής του ενδοθηλίου από το μονοξείδιο. Ακόμα, αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και προκαλούν ταχυκαρδία μέσω της αύξησης των κατεχολαμινών με αποτέλεσμα την αυξημένη απαίτηση του μυοκαρδίου για οξυγόνο. Επίσης, το μονοξείδιο του άνθρακα ελαττώνει την ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς. Τέλος, αυξάνουν τη δημιουργία θρόμβου ως συνέπεια της διέγερσης των α-αδρενεργικών αναστολέων. Σύμφωνα με μια πολυετή μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας περισσότερα από τα μισά περιστατικά θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ηλικίες 35-39 ετών οφείλονταν στο κάπνισμα ⁵².

Εξαιτίας του σύγχρονου τρόπου ζωής, τη ραγδαία τεχνολογική αύξηση και την ολοένα εξέλιξη αυτοματιστικών συστημάτων η φυσική δραστηριότητα είναι σημαντικά μειωμένη. Το 60% περίπου του πληθυσμού της γης, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, δεν ασκείται επαρκώς. Στατιστικά, καθημερινά ένα άτομο αφιερώνει 2,5 ώρες σε ήπια άσκησης ή 1 ώρα έντονη άσκηση εβδομαδιαίως. Σύμφωνα με μελέτες, αν ένα άτομο ασκείται λίγο περισσότερο από τις δυο προηγούμενες τιμές αναφοράς το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μειώνεται κατά 30% ⁵³.

Η φυσική δραστηριότητα για πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων πρέπει να πραγματοποιείται από μικρή ηλικία και να προτείνεται από την ίδια την οικογένεια αρχικά και εν συνεχεία από το σχολείο. Ειδικά τα σχολεία, πρέπει να καθορίζουν προγράμματα φυσικής αγωγής που διδάσκουν αερόβιες ασκήσεις στα παιδιά από μικρή ηλικία. Ακόμα, συνίσταται ιατροί σε μια επίσκεψη ασθενούς να συζητούν για τη φυσική δραστηριότητα του ατόμου και αν αυτή κρίνεται ελλιπής να γίνονται συστάσεις για αύξηση της δραστηριότητας και σε ορισμένες περιπτώσεις το άτομο να παραπέμπεται σε ειδικούς φυσικής αγωγής. Ιδανικά, ένα άτομο πρέπει να ασκείται για μια ώρα 4 έως 6 φορές την εβδομάδα. Με βάση τις επιθυμίες του ασθενούς η συχνότητα, η

διάρκεια και η ένταση της δραστηριότητας εξατομικεύονται σε συνδυασμό με τον τρόπο και την πρόοδο που γίνεται ⁵⁴.

Όσον αφορά την πρωτογενή φαρμακευτική πρόληψη, η ασπιρίνη χορηγείται για τη μείωση και την αντιμετώπιση των στεφανιαίων νοσημάτων. Όπως αναφέρθηκε και στα προηγούμενα κεφάλαια, η αναστολή της θρομβοξάνης που επιτελείται από την ασπιρίνη έχει αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα. Η αναστολή της θρομβοξάνης οδηγεί στη μειωμένη δραστητικότητα των αιμοπεταλίων και τελικά στην πρόληψη της δημιουργίας θρόμβων οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν σε ένα στεφανιαίο σύμβαμα ⁵⁵.



Εικόνα 8: Πρωτογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, η φυσιολογική αρτηριακή πίεση, αερόβια άσκηση, η σωστή διατροφή και το κόψιμο του καπνίσματος σε συνδυασμό με τη λήψη ασπιρίνης μπορούν να είναι αποτελεσματικά μέτρα για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.3. Δευτερογενής πρόληψη μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα

Κατά τη δευτερογενή πρόσληψη πραγματοποιούνται ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της νόσου πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Η έγκαιρη αυτή διάγνωση έχει ως αποτέλεσμα την άμεση και πιο αποτελεσματική θεραπεία αλλά και την καθυστέρηση της εξέλιξης χρόνιων νοσημάτων όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και τα στεφανιαία νοσήματα. Συγκεκριμένα, κατά τη δευτερογενή πρόσληψη λαμβάνονται και εφαρμόζονται μέτρα με την έναρξη της παθογένειας ακόμα και στα προσυμπτωματικά στάδια. Η έγκαιρη διάγνωση έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει πιο αποτελεσματικά τους παθογενετικούς μηχανισμούς και προλαβαίνει την εμφάνιση λειτουργικών βλαβών. Κατά κύριο λόγο, η σημαντική διαφορά μεταξύ δευτερογενούς και πρωτογενούς πρόληψης είναι ότι η δευτερογενής δεν απευθύνεται στο γενικό πληθυσμό αλλά δε συγκεκριμένη ομάδα η οποία χαρακτηρίζεται ως υψηλού κινδύνου ^{56, 57}.

Η εφαρμογή της δευτερογενούς πρόληψης έχει σημαντική αξία κυρίως στα καρδιαγγειακά νοσήματα όπου σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού δε γνωρίζει ότι πάσχει από κάποιο χρόνια νόσημα. Συγκεκριμένα, στη χώρα μας, οι μισοί περίπου Έλληνες πάσχουν από μια χρόνια πάθηση ενώ το 40% πάσχει από περισσότερες από μια παθήσεις. Όσον αφορά την υπέρταση, το ¼ του πληθυσμού είναι υπέρτασικοί εκ των οποίων το 10% δεν το γνωρίζει ενώ το 76% περίπου είτε ακολουθεί ανεπαρκή θεραπεία είτε δε βρίσκεται υπό θεραπευτική αγωγή ⁵⁸.

Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης εμφράγματος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη νοσηλεία τους. Επομένως, δεν είναι μέλημα μόνο η θεραπεία του οξέος εμφράγματος αλλά και η πρόληψη εμφάνισης ενός δεύτερου εμφράγματος το οποίο πιθανόν να επιφέρει σοβαρές συνέπειες. Η δευτερογενής πρόληψη μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα αφορά την εφαρμογή μέτρων με σκοπό την αποφυγή της υποτροπής νέων ισχαιμικών επεισοδίων ή ακόμα και την αποτροπή της εμφάνισης ενός νέου εμφράγματος ⁵⁹.

Ο κίνδυνος μετά την εκδήλωση του πρώτου εμφράγματος διακρίνεται σε ισχαιμικά επεισόδια (νέο οξύ έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε αρρυθμολογικό κίνδυνο. Οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου είναι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωσθεί με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αλλαγές στην τιμή της τροπονίνης και σε κοιλιακές αρρυθμίες. Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς αναμένεται να εμφανίσουν κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα ακόμα και θνησιμότητα από αυτές τις νόσους. Η διαστρωμάτωση του

κινδύνου μετά την εμφάνιση του εμφράγματος είναι εξαιρετικά σημαντική για τη δευτερογενή πρόληψη και συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της επανεμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ⁶⁰.

Για την επίτευξη της διαστρωμάτωσης χρησιμοποιούνται τεχνικές κατάδειξης υπολειπόμενης ισχαιμίας (δηλαδή δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο επίπεδο), στατικό και δυναμικό σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου και ηχωκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτωσης ⁶¹. Κατά τη δοκιμασία κόπωσης η πτώση ή η ανάσπαση του τμήματος ST κατά >1 mm, η πτώση ή η μη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών και η μικρή ανοχή στην κόπωση αποτελούν αρνητική προγνωστική αξία. Όσον αφορά τον αρρυθμιολογικό κίνδυνο σημαντική φαίνεται να είναι η 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (παρακολούθηση εντός ή εκτός της μονάδας εμφραγμάτων), ενώ οι συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες ή η αιμοδυναμική επιβάρυνση που πραγματοποιούνται σε ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας αποτελούν αυξημένο δείκτη κινδύνου 24-48 ώρες μετά το έμφραγμα και μπορούν να οδηγήσουν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και στον τομέα της ηχωκαρδιογραφίας και τιμές <30 - 40% μπορεί να οδηγήσει σε εμφύτευση απινιδωτή ⁶².

Οι πιο νέοι δείκτες αυξημένου κινδύνου για μετά το έμφραγμα αναφέρονται η τροπονίνη ⁶³, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ⁶⁴, δείκτες νέκρωσης μυοκαρδίου ⁶⁵. Συγκεκριμένα υψηλά επίπεδα τροπονίνης και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αποτελούν δυσμενείς εικόνα για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θρομβόλυση. Η μέτρηση του κινδύνου πλέον γίνεται με το TIMI Risk Score για τις 14 πρώτες ημέρες μετά το έμφραγμα ⁶⁶ και το GRACE Score που ενδείκνυται για μακροχρόνιες περιόδους ⁶⁷.

1.4. Μη φαρμακευτική παρέμβαση

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες εμφάνισης στεφανιαίων νοσημάτων, για το λόγο αυτό η διακοπή του αποτελεί ίσως την πιο αποτελεσματική παρέμβαση στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης. Έχει παρατηρηθεί ότι, όσοι καπνιστές έχουν υποστεί έμφραγμα και μετά από αυτό διέκοψαν το κάπνισμα, έχουν μειωμένη θνησιμότητα κατά 30 - 50% σε σχέση με αυτούς που συνεχίζουν το κάπνισμα συστηματικά. Φαίνεται ότι αυτό το υψηλό ποσοστό μείωσης της θνησιμότητας δεν μπορεί να επιτευχθεί με κανένα άλλο φάρμακο ή παρέμβαση. Το διάστημα

μετά την νοσηλεία είναι το καταλληλότερο για την διακοπή του καπνίσματος. Στην προσπάθεια αυτή συμβάλουν ειδικά ιατρεία διακοπής καπνίσματος, υποστηρικτική αγωγή και άλλη φαρμακευτική αγωγή όπως, αυτοκόλλητα νικοτίνης, αντικαταθλιπτικά και άλλα ⁶⁸.

Η μετανάλυση της μελέτης nurses' health study, έδειξε ότι η διακοπή του καπνίσματος, η υιοθέτηση ενός υγιεινού διαιτολογίου και η ορμονική υποκατάσταση σε γυναίκες, μπορεί να μειώσει σημαντικά την εμφάνιση καρδιακών επεισοδίων. Συγκεκριμένα, όσον αφορά την διατροφή, προτείνεται η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής, με την ύπαρξη ω-3 λιπαρών οξέων, ψαριών, λαχανικών και φρούτων και την αποφυγή ερυθρού κρέατος, αλατιού και κορεσμένων λιπαρών. Επίσης, ευεργετική φαίνεται να είναι η κατανάλωση ερυθρού οίνου (μικρή έως μέτρια κατανάλωση που αντιστοιχεί περίπου σε δύο ποτήρια ημερησίως) ⁶⁹.

Η αλλαγή τρόπου ζωής μετεμφραγματικά, προτείνεται να συνοδεύεται με τακτική άσκηση διάρκειας περίπου 30 λεπτά ημερησίως, η βαρύτητα της οποίας θα αυξάνεται σταδιακά. Το πρώτο στάδιο της άσκησης περιλαμβάνει άσκηση μέτριας βαρύτητας, όπως για παράδειγμα η βάδιση, χαλαρός χορός ή άθληση με μπάλα και στην συνέχεια έντονο στατικό ποδήλατο, ανάβαση ή έντονη αεροβική βάδιση ⁵⁴. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι προτιμότερο η άσκηση να γίνεται υπό επίβλεψη. Όσον αφορά την σεξουαλική δραστηριότητα, επιτρέπεται τέσσερις βδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και εφόσον έχει αξιολογηθεί η ικανότητα του ασθενούς ως προς την άσκηση ⁷⁰.

1.5. Φαρμακευτική παρέμβαση

Βασικότερη κατηγορία φαρμάκων, που σχετίζεται με την δευτερογενή πρόληψη, είναι τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα με βασικούς εκπροσώπους την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη. Η χορήγηση ασπιρίνης συνίσταται εφόρου ζωής σε χαμηλές δόσεις (75-100mg) σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει αντένδειξη ή αλλεργία σε αυτήν ⁷¹. Η κλοπιδογρέλη χορηγείται μετεμφραγματικά για τουλάχιστον ένα χρόνο σε δόση 75mg ημερησίως ⁷².

Σε περιπτώσεις θρόμβου κορυφής αριστερής κοιλίας ή σε χαμηλό συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, μπορούν να χορηγηθούν κουμαρινικά αντιπηκτικά ως μονοθεραπεία ⁷³. Σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς έχουν κολπική μαρμαρυγή συνοδευόμενη από εμφύτευση stent, ενδείκνυται η

χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ⁷⁴. Οι β-αποκλειστές (b-blockers), αποτελούν αντισχαιμική θεραπεία η οποία μπορεί να οδηγήσει στην χορήγησή τους εφ' όρου ζωής, σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν βρογχικό άσθμα ή σημαντική περιφερική αρτηριοπάθεια ⁷⁵. Οι αναστολείς ανατρεπτικού ενζύμου μπορούν επίσης να χορηγηθούν σε ασθενείς μετά το έμφραγμα και συμβάλουν σημαντικά στην δευτερογενή πρόληψη, , προφυλάσσοντας από τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και την εμφάνιση νέου ισχαιμικού επεισοδίου. Επιπλέον φαίνεται να παρέχουν σημαντική καρδιαγγειακή προστασία και για τον λόγο αυτό αποτελούν αγωγή πρώτης γραμμής για ασθενείς υψηλού κινδύνου ⁷⁶. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, έχουν ως ένδειξη τις περιπτώσεις όπου αντενδείκνυται η χορήγηση β-αποκλειστών ή για την ανακούφιση της στηθάγχης ⁷⁷. Τέλος, οι στατίνες αποτελούν σημαντική κατηγορία φαρμάκων στην δευτερογενή πρόληψη μετά το έμφραγμα και ενδείκνυται κυρίως σε ασθενής με STEMI. Οι στατίνες φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, την ενδοθηλιακή λειτουργία, μπορούν να σταθεροποιήσουν την αθηρωματική πλάκα και εμφανίζουν επίσης αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες ⁷⁸. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αλλεργία στις στατίνες ή χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα HDL ή υψηλά επίπεδα τριακυλογλυκερολών, χορηγούνται οι φιβράτες⁷⁹.

1.6. Δευτερογενής πρόληψη μετά από αγγειοπλαστική-αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)

Οι μέθοδοι αγγειοπλαστικής και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αποτελούν μεθόδους οι οποίες έχουν συμβάλει στην αντιμετώπιση των στεφανιαίων νοσημάτων και έχουν καταφέρει να σώσουν ζωές ασθενών. Περίπου 400.000 επεμβάσεις bypass πραγματοποιούνται ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.). Τα τελευταία 50 χρόνια αυτές οι επεμβάσεις θεωρούνται οι πιο αποτελεσματικές σε ασθενείς με ισχαιμικά επεισόδια, όμως δεν φαίνεται να είναι αρκετές και πρέπει να συνοδεύονται από δευτερογενή πρόληψη⁸⁰. Βασικό ρόλο στην δευτερογενή αυτή πρόληψη, έχει η επιθετική φαρμακευτική θεραπεία. Σύμφωνα με την αμερικανική εταιρία καρδιολογίας η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει μακροχρόνια χορήγηση φαρμάκων με σκοπό την διατήρηση της υγείας των ασθενών αλλά και την βελτίωση του τρόπου ζωής μετά την επέμβαση⁸¹.

Η θεραπευτική αγωγή συνήθως περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακή αγωγή η οποία βασίζεται στην ασπιρίνη, με πολλές κλινικές μελέτες να δείχνουν ότι η ασπιρίνη έχει αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών μετά το πρώτο 48ωρο από την επέμβαση κατά 70%⁸². Ευεργετικά αποτελέσματα έχει και η μακροχρόνια χορήγησή της, αφού μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη είναι μεγαλύτερα σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν την χορήγηση ασπιρίνης σε χρονικό διάστημα 4 ετών. Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως η χαμηλές δόσεις ασπιρίνης είναι αυτές που τείνουν να μειώνουν σημαντικότερα τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών⁸³.

Ο αναστολέας του P2Y₁₂ υποδοχέα, κλοπιδογρέλη, έχει δείξει πως ασκεί ευεργετική δράση σε ασθενείς ύστερα από επέμβαση⁸⁴, ενώ η συγχορήγησή της με ασπιρίνη μειώνει σημαντικά και την θνησιμότητα⁸⁵. Ένα άλλο φάρμακο, η πρασουγρέλη, επίσης δρα με τον ίδιο χαρακτηριστικό τρόπο με την κλοπιδογρέλη. Έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, όμως φαίνεται να έχει συσχετιστεί με αυξημένη απώλεια αίματος μετεγχειρητικά⁸⁶.

Η τικαγρελόρη έχει συγκριθεί με την κλοπιδογρέλη και έχει φανεί τάση μείωσης της εμφάνισης καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η τικαγλερόλη όμως ευθύνεται για αυξημένα περιστατικά αιμορραγίας το οποία αυξάνουν κατά πολύ την πιθανότητα θανάτου του ασθενούς⁸⁷.

Βασισμένη στην θεωρία της θρομβογένεσης, πριν την εισαγωγή τη ασπιρίνης ως βασική θεραπευτική αγωγή μετά την αγγειοπλαστική, η επιστημονική κοινότητα πρότεινε την χορήγηση αντιθρομβωτικής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση βαρφαρίνης (ανταγωνιστής βιταμίνης

Κ) δεν έδειξε σημαντική ευεργετική δράση στους ασθενείς μετά από την αγγειοπλαστική επέμβαση ⁸⁸. Την ίδια εικόνα με την βαρφαρίνη παρουσιάζουν και οι νεότεροι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και δαμπιγατράνη ⁸⁹.

Τα χαμηλά επίπεδα της LDL, αποτελούν έναν ελκυστικό φαρμακευτικό στόχο για τον έλεγχο της μετεγχειρητικής φάσης των ασθενών. Η ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας σχετίζεται άμεσα με την μείωση των αθηροματικών πλακών αλλά και την μείωση της φλεγμονής στο ενδοθήλιο των αγγείων. Για τον λόγο αυτό ενδείκνυται η χορήγηση στατινών και φιβρατών για την μείωση της LDL και των τριγλυκεριδίων αντίστοιχα. Συγκεκριμένα η ατορβαστατίνη ⁹⁰ και η ροσουβαστατίνη ⁹¹, ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητικά οι οποίοι είναι ηλικίας κάτω των 75 ετών. Στις νεότερες μελέτες διερευνάται η επίδραση των αναστολέων της PCSK9, με σκοπό επίσης της ρύθμισης των επιπέδων LDL ⁹². Συγκεκριμένα η αναστολή της πρωτεάσης της PCSK9 πραγματοποιείται με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, με την αλιροκουμάμπη να μειώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια μετεγχειρητικά ⁹³. Επίσης βασισμένοι στην παρατήρηση ότι το ω-3 λιπαρό οξύ, εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA), μειώνει σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, προτείνεται σε κλινικές μελέτες η χρήση του αιθυλικού εικοσιπεντανοϊκού οξέος. Μέχρι στιγμής κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η μείωση κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων έχει μειωθεί κατά 36% στο 84% των ασθενών που χορηγήθηκε το εικοσιπεντανοϊκό οξύ ⁹⁴.

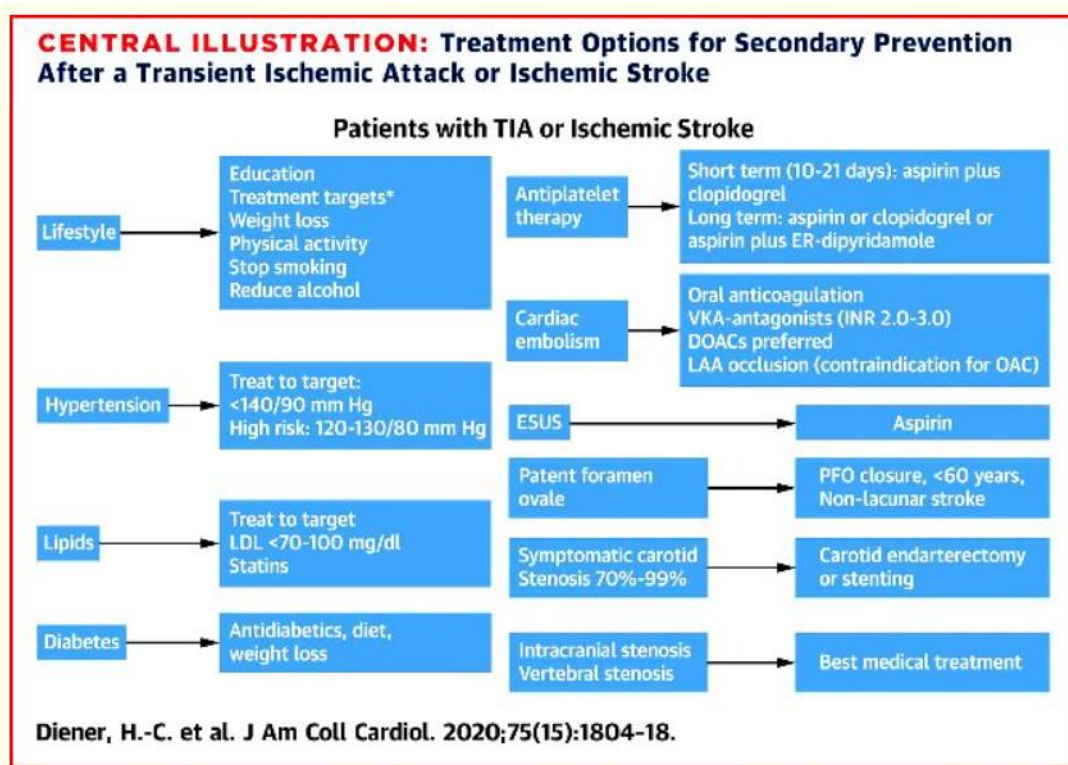
Όσον αφορά του β-αποκλειστές, ενδείκνυται η χορήγησή τους πριν από την πραγματοποίηση της επέμβασης, με σκοπό την πρόληψη των μετεγχειρητικών επιπτώσεων. Τέλος, η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, αΜΕΑ και αναστολέων διαύλων ασβεστίου ενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή πίεση ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ⁹⁵.

Η αλλαγή τρόπου ζωής, η υιοθέτηση άσκησης και η διακοπή του καπνίσματος, αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας και για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση, ενώ προτείνεται και ο εμβολιασμός ενάντια στον ιό της γρίπης, με σκοπό την μείωση της πιθανότητας εκ νέου εισαγωγής σε νοσοκομείο και την ενίσχυση τους ανοσοποιητικού τους ⁹⁶.

Εν κατακλείδι, η αλλαγή τρόπου ζωής και η χορήγηση ενός αποτελεσματικού θεραπευτικού σχήματος φαίνεται ότι είναι ζωτικής σημασίας, κυρίως κατά το πρώτο έτος μετά την επέμβαση και μπορούν να αυξήσουν το προσδόκιμο ζωής και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με στεφανιαία νόσο.

1.7. Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

Η ανάπτυξη και η πρόοδος των καρδιαγγειακών νοσημάτων και κυρίως της στεφανιαίας νόσου, επηρεάζεται τόσο από γενετικούς (οικογενής στεφανιαία νόσος) όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (επίκτητη στεφανιαία νόσος). Το κάπνισμα, η διατροφή το φύλο και η ηλικία, αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, ενώ επίσης η συνοσηρότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Για δευτερογενή πρόληψη (να μην συμβεί ξανά ισχαιμικό εγκεφαλικό), μετά τις 21 μέρες χορηγείται: Ασπιρίνη ή Κλοπιδογρέλη (ή ενδεχομένως έτοιμος συνδυασμός 25 mg Ασπιρίνης με 200 mg Διπυριδαμόλης παρατεταμένης δράσης). Πρόσφατα το FDA ενέκρινε τη χορήγηση Τικαγρελόρης (90 mg επί 2) μαζί με Ασπιρίνη για τις πρώτες 30 μέρες μετά θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο.



Εικόνα 9: Φαρμακευτική θεραπεία κατά τη δευτερογενή πρόληψη ύστερα από την εκδήλωση στεφανιαίου συμβάματος και σε περιπτώσεις συνοσηρότητας (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916870>).

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία νόσο που σχετίζεται με την αυξημένη αντίσταση του οργανισμού στην ινσουλίνη η οποία οφείλεται είτε στην μειωμένη δραστικότητα της ινσουλίνης, είτε στην μειωμένη παραγωγή της. Πλέον ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες νοσηρότητας. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρέπει να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί πρόγραμμα φυσικής άσκησης και να λαμβάνει αντιυπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή. Επίσης είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση, αφού οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά μιάμιση φορά περισσότερο από τους υπόλοιπους ασθενείς ⁹⁷.

Η αντιθρομβωτική θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη βασίζεται στους αναστολείς κυκλοξυγενάσης 1 (COX-1) όπως είναι η ασπιρίνη, στους αναστολείς των P2Y₁₂ υποδοχέων όπως είναι θιένोπυριδίνες και οι αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης GP των αιμοπεταλίων IIb/IIIa οι οποίοι χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη και θεραπεία των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Η ασπιρίνη συγκεκριμένα αποτελεί θεραπευτική αγωγή πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, σε χαμηλές δόσεις (75-162 mg ημερησίως). Ενδείκνυται για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από 40 έτη οι οποίοι εμφανίζουν οικογενειακό ιστορικό και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Επίσης, στις ίδιες δόσεις ενδείκνυται η χορήγηση ασπιρίνης και ως δευτερογενή πρόληψη σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα. Στους διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να γίνεται και συγχορήγηση φαρμάκων τα οποία θα ρυθμίσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μαζί με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και διαβήτη κατά τη δευτερογενή πρόληψη της νόσου. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή περιλαμβάνει ασπιρίνη και ανταγωνιστή υποδοχέων P2Y₁₂, με συνηθέστερη επιλογή αυτή της κλοπιδογρέλης.

Σε διαβητικούς με αντοχή στην ασπιρίνη οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου συστήνεται η χορήγηση κλοπιδογρέλης, ενώ σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και NSTEMI προτείνεται η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα προτείνεται η κλοπιδογρέλη να δίνεται και ένα χρόνο μετά την εμφάνιση του οξέος επεισοδίου. Επιπλέον, και οι διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι χρήσιμη ένα χρόνο μετά το

οξύ στεφανιαίο σύνδρομο/ Μετά τον ένα χρόνο από το οξύ έμφραγμα προτείνεται η τικαγλερόλη σε χαμηλές συγκεντρώσεις (60 mg).

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, εμφανίζουν κατά περίπου 50% μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου, ενώ είναι αυξημένη η θνησιμότητα των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου από ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Επιπλέον εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ισχαιμικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και αρρυθμιών. Βασικό προγνωστικό δείκτη για την συσχέτιση μεταξύ χρόνιας καρδιαγγειακής νόσου και χρόνιας νεφρικής νόσου φαίνεται να είναι η αλβουμινουρία. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οι οποίοι προκαλούν μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Επίσης ενδείκνυται η ρύθμιση της συγκέντρωσης των λιπιδίων στο αίμα με την χρήση στατινών, με την συμβαστατίνη να είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ⁹⁸.

Αντίθετα με τα όσο αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν φαίνεται να είναι ευεργετική στους νεφροπαθείς, αφού αυξάνεται η πιθανότητα αιμορραγιών. Οι νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις προτείνουν την χρήση αναστολέων SGLT2 με σκοπό την ρύθμιση της στεφανιαίας νόσου ⁹⁹.

Παρ' όλα αυτά οι κατευθυντήριες οδηγίες για το 2020 αναφέρουν τη χορήγηση τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που μελετήθηκαν στη μελέτη TRANSLATE φάνηκε ότι αναγκάστηκαν να διακόψουν τη θεραπεία με κάποιο αναστολέα P2Y₁₂ εξαιτίας της εμφάνισης αιμορραγιών ¹⁰⁰.

Ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα καθιερωμένα αντιαιμοπεταλιακά σχήματα ενδείκνυνται επίσης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ τα νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν την χρήση του θεραπευτικού σχήματος τικαγρελόρης και σιλοσταζόλης σε ασθενείς που έχουν υποστεί αθηροθρομβωτικό

αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο επί εδάφους σύστοιχης ενδοκράνιας ή εξωκράνιας αρτηριακής στένωσης ¹⁰¹. Παρόλα αυτά η ασπιρίνη παραμένει η επικρατούσα θεραπευτική προσέγγιση. Επίσης σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν υπερτερεί έναντι της μονοθεραπείας σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, παρά μόνο αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγικού επεισοδίου. Το μόνο πλεονέκτημα που μπορεί να αποδώσει είναι κατά τις 21 πρώτες μέρες μετά την εμφάνιση του οξέος επεισοδίου. Ένα δεύτερο θεραπευτικό σχήμα που φαίνεται να είναι αποτελεσματικό, είναι η συγχορήγηση ασπιρίνης με ριβαροξαμπάνη ¹⁰². Η πρασουργέλη απαγορεύεται σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η χορήγηση στατινών φαίνεται ότι είναι σημαντική σε ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Συγκεκριμένα η χορήγηση ατορβαστατίνης, μείωσε κατά 16% τις υποτροπές εγκεφαλικού επεισοδίου και κατά 20% τον κίνδυνο του μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος ¹⁰³. Σε άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι η προσθήκη της εξετιμίμπης στην συμβαστατίνη μείωσε κατά 8,6% τον κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ¹⁰⁴. Ενθαρρυντικά φαίνεται να είναι και τα αποτελέσματα των μελετών των αναστολέων της PCSK9, με την εβολουμάμπη να καταφέρνει να μειώσει κατά 25% την εμφάνιση ενός νέου ισχαιμικού επεισοδίου και η αλιροκουμάμπη μείωσε κατά 27% την εμφάνιση ενός νέου επεισοδίου ¹⁰⁵. Τέλος το αντιδιαβητικό πιογλιταζόνη μείωσε κατά 28% τα καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο ¹⁰⁶.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καρδιακή ανεπάρκεια, είναι άμεσα συνδεδεμένοι με την στεφανιαία νόσο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πέραν της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που χρησιμοποιείται ευρέως, ως φάρμακα εκλογής χρησιμοποιούνται επίσης οι β-αποκλειστές, αφού αυξάνουν το προσδόκιμο ζωής, μειώνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου για οξυγόνο και ανακουφίζουν από την στηθάγχη. Ένα στάνταρ θεραπευτικό σχήμα περιέχει β-αποκλειστές σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά και στατίνες και η χορήγηση των β-αποκλειστών προτείνεται να ξεκινά από χαμηλές δόσεις οι οποίες σταδιακά θα αυξάνονται ¹⁰⁷.

Χορηγούνται αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) και ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II όπου αυξάνουν το προσδόκιμο ζωής και μειώνουν τις επιπλοκές της στεφανιαίας νόσου.

Στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ενδείκνυται επίσης η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που περιλαμβάνει ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική δράση της ασπιρίνης (30-325 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη 200 mg δυο φορές ημερησίως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 20% ¹⁰⁸.

Ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια

Στους ασθενείς αυτούς ενδείκνυται η χορήγηση ενός θεραπευτικού σχήματος που θα περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε συνδυασμό με στατίνες και αντιυπερτασικά φάρμακα. Η αγωγή είναι απαραίτητη κυρίως για τους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος ¹⁰⁹. Επίσης, κατά τη δευτερογενή πρόληψη, φαίνεται να έχει ευεργετική δράση ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης στα πλαίσια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια ενώ επίσης και η τικαγρελόρη και βοραπαζάρη (αναστολέας υποδοχέα PAR-1) φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στους πρώτους 6 μήνες μετά το οξύ έμφραγμα.

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η ύπαρξη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή τη τοποθέτηση Stent είναι παθολογικές περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν είναι αρκετή μόνο η αντιαιμοπεταλιακή δράση της Ασπιρίνης. Έτσι χρειαζόμαστε και άλλο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) που να δρα εμποδίζοντας πάλι την συγκόλληση των αιμοπεταλίων αλλά με διαφορετικό τρόπο από αυτόν της Ασπιρίνης.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να παραταθεί σε κάποιους ασθενείς όταν ο κίνδυνος θρομβώσεων είναι αυξημένος σε συνδυασμό με μειωμένο κίνδυνο αιμορραγιών. Ο δείκτης DAPT SCORE υπολογίζει το όφελος και τον κίνδυνο από τη συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

DAPT Score: Not Enough information

Patient Characteristics

Age *

 Years

Must be between 18-100

Select all that apply

☐ Diabetes Mellitus

☐ Prior Myocardial Infarction or Percutaneous Coronary Intervention

☐ Hypertension ⓘ

☐ Peripheral Arterial Disease ⓘ

☐ Cigarette Smoking Within Last Two Years

☐ History of Congestive Heart Failure or Left Ventricular Ejection Fraction < 30%

☐ Renal Insufficiency ⓘ

Procedure Characteristics

Select all that apply

☐ Myocardial Infarction at Presentation

☐ Stent Diameter < 3mm

☐ Stenting of Vein of Graft

Εικόνα 10: Υπολογισμός οφέλους και κινδύνου συνέχισης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ύστερα από τον ένα χρόνο σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τα χαρακτηριστικά των επεμβάσεων που έχει υποβληθεί.

Αυξημένος ισχαιμικός ή θρομβωτικός κίνδυνος υπάρχει σε ασθενείς που έχουν μεγάλη ηλικία, ιστορικό εμφραγμάτων, εκτεταμένη στεφανιαία νόσο, αν πέρασαν λιγότεροι από 12 μήνες από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.

Αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης μετά από την τοποθέτηση stent σε συνδυασμό με κλάσμα εξωθήσεως κάτω από 40% και σε θέματα που αφορούν το stent όπως μικρή διάμετρος του, μεγάλο μήκος του κ.λ.π.. Επιπλέον σε ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας, λήψη αντιπηκτικού, γυναικείο φύλο, μικρό σωματικό βάρος, αναιμία, χρόνια θεραπεία με κορτιζόνη ή αντιφλεγμονώδη.

1.8. Πρόσφατες μελέτες

Μελέτη PEGASUS

Η ισχαιμική καρδιακή νόσος χαρακτηρίζεται από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Στην περίπτωση όπου υπάρχει αποκόλληση της αθηρωματικής πλάκας, αυτή εκθέτει το αίμα στα αγγειακά τοιχώματα με αποτέλεσμα μέσω των μηχανισμών της πήξης του αίματος και των αιμοπεταλίων να σχηματίζονται θρομβώσεις. Αιφνίδια προκαλείται οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση ST . Για την αντιμετώπιση των συμβάντων αλλά και για την αποφυγή επανάληψης ενός τέτοιου επεισοδίου , δίνεται αντιθρομβωτική αγωγή. Έχουν γίνει πολλές κλινικές μελέτες για την εύρεση της καταλληλότερης αντιθρομβωτικής αγωγής, με τις μελέτες COMPASS και PEGASUS να αποτελούν δύο από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί.

Όσον αφορά την μελέτη PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin Thrombolysis in Myocardial Infarction-54), είναι μια διπλή-τυφλή μελέτη ανωτερότητας η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την στρατηγική της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, στην οποία δίνεται ακετυλοσαλικυλικό οξύ-ASA 100 mg/ημέρα και Ticagrelor σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου τουλάχιστον ένα χρόνο πριν αλλά να μην είχαν ξεπεράσει και τα 3 χρόνια από το πρώτο συμβάν. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν πάνω από 1000 ερευνητικά κέντρα από 31 χώρες όπου παρακολούθησαν στο σύνολο λίγο πάνω από 21.000 ασθενείς (Πίνακας 1). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με σκοπό την λήψη ticagrelor σε δόση 90 mg δύο φορές την ημέρα, σε 60mg ticagrelor δυο φορές ανά ημέρα και σε μία ομάδα μαρτύρων όπου έπαιρναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μία πολύ χαμηλή δόση ASA. Τα κριτήρια για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας βασίστηκαν στην παρατήρηση εμφάνισης σοβαρών ή ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως ο θάνατος από καρδιαγγειακό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από αυτό, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αιμοραγία μείζονος σημασίας και η βαρύτητα των συμβάντων προσμετρήθηκε με βάση την ταξινόμηση TIMI¹¹⁰.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά δείγματος μελέτης PEGASUS-TIMI 54

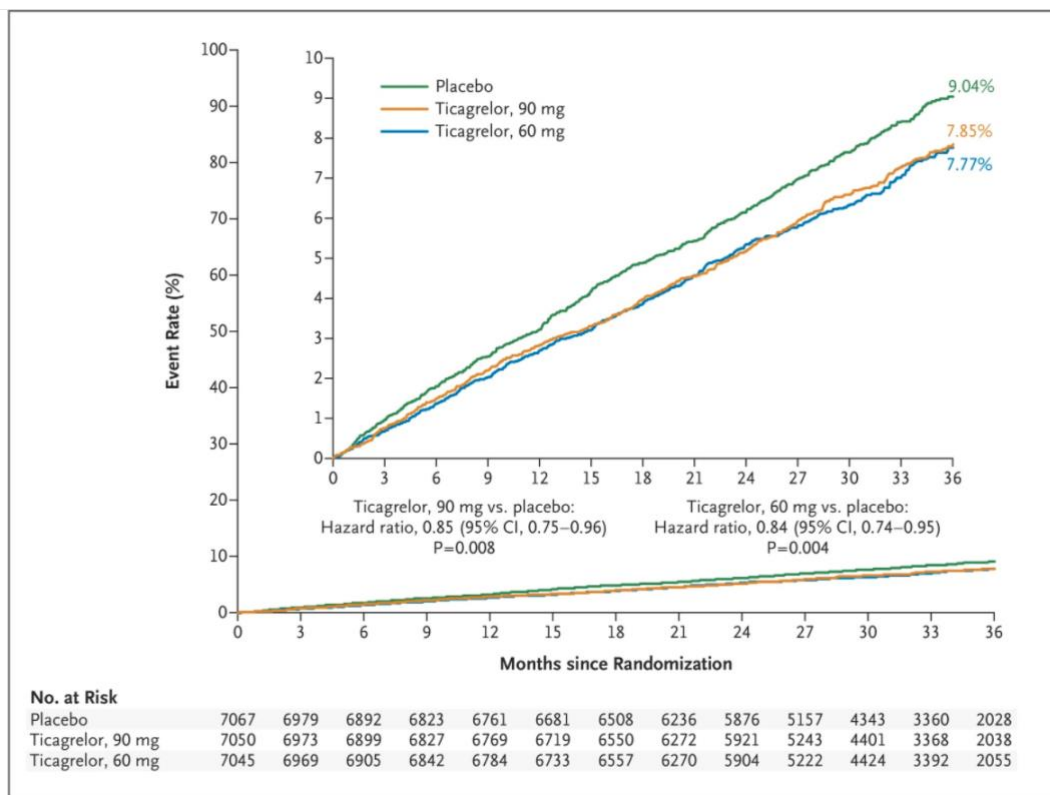
Characteristic	Ticagrelor, 90 mg (N = 7050)	Ticagrelor, 60 mg (N = 7045)	Placebo (N = 7067)
Age — yr	65.4±8.4	65.2±8.4	65.4±8.3
Female sex — no. (%)	1682 (23.9)	1661 (23.6)	1717 (24.3)
White race — no. (%)†	6126 (86.9)	6077 (86.3)	6124 (86.7)
Weight — kg	82.0±16.7	82.0±17.0	81.8±16.6
Hypertension — no. (%)	5462 (77.5)	5461 (77.5)	5484 (77.6)
Hypercholesterolemia — no. (%)	5410 (76.7)	5380 (76.4)	5451 (77.1)
Current smoker — no. (%)	1187 (16.8)	1206 (17.1)	1143 (16.2)
Diabetes mellitus — no. (%)	2241 (31.8)	2308 (32.8)	2257 (31.9)
Multivessel coronary artery disease — no./total no. (%)	4155/7049 (58.9)	4190/7042 (59.5)	4213/7067 (59.6)
History of PCI — no./total no. (%)‡	5852/7049 (83.0)	5879/7044 (83.5)	5837/7066 (82.6)
>1 Prior myocardial infarction — no. (%)	1143 (16.2)	1168 (16.6)	1188 (16.8)
Peripheral-artery disease — no. (%)	371 (5.3)	368 (5.2)	404 (5.7)
Estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/ 1.73 m ² — no./total no. (%)§	1653/6958 (23.8)	1547/6955 (22.2)	1649/6985 (23.6)
Qualifying event¶			
Years since myocardial infarction			
Median	1.7	1.7	1.7
Interquartile range	1.2–2.3	1.2–2.3	1.2–2.3
Type of myocardial infarction — no. (%)			
STEMI	3763/7043 (53.4)	3757/7035 (53.4)	3809/7057 (54.0)
NSTEMI	2898/7043 (41.1)	2842/7035 (40.4)	2843/7057 (40.3)
Unknown type	382/7043 (5.4)	436/7035 (6.2)	405/7057 (5.7)
Medication at enrollment — no. (%)			
Aspirin at any dose	7039 (99.8)	7036 (99.9)	7057 (99.9)
Statin	6526 (92.6)	6495 (92.2)	6583 (93.2)
Beta-blocker	5812 (82.4)	5796 (82.3)	5878 (83.2)
ACE inhibitor or ARB	5702 (80.9)	5631 (79.9)	5697 (80.6)

Τα αποτελέσματα από την μελέτη PEGASUS έδειξαν ότι μετά από την χορήγηση 60mg ticagrelor μειώθηκε το πρωτεύον τελικό σημείο, οι επιπτώσεις του εμφράγματος ή του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν ηπιότερες, όμως η συνολική θνησιμότητα δεν μειώθηκε ενώ αυξήθηκαν οι μείζονες αιμορραγίες (Πίνακας 2)¹¹⁰.

Πίνακας 2: Συνολικά αποτελέσματα μελέτης PEGASUS-TIMI 54

End Point	Ticagrelor, 90 mg (N = 6988)	Ticagrelor, 60 mg (N = 6958)	Placebo (N = 6996)	Ticagrelor, 90 mg vs. Placebo		Ticagrelor, 60 mg vs. Placebo	
	<i>number (percent)</i>			Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Bleeding							
TIMI major bleeding	127 (2.60)	115 (2.30)	54 (1.06)	2.69 (1.96–3.70)	<0.001	2.32 (1.68–3.21)	<0.001
TIMI minor bleeding	66 (1.31)	55 (1.18)	18 (0.36)	4.15 (2.47–7.00)	<0.001	3.31 (1.94–5.63)	<0.001
Bleeding requiring transfusion	122 (2.43)	105 (2.09)	37 (0.72)	3.75 (2.59–5.42)	<0.001	3.08 (2.12–4.48)	<0.001
Bleeding leading to study-drug discontinuation	453 (7.81)	354 (6.15)	86 (1.50)	5.79 (4.60–7.29)	<0.001	4.40 (3.48–5.57)	<0.001
Fatal bleeding or nonfatal intracranial hemorrhage	32 (0.63)	33 (0.71)	30 (0.60)	1.22 (0.74–2.01)	0.43	1.20 (0.73–1.97)	0.47
Intracranial hemorrhage	29 (0.56)	28 (0.61)	23 (0.47)	1.44 (0.83–2.49)	0.19	1.33 (0.77–2.31)	0.31
Hemorrhagic stroke	4 (0.07)	8 (0.19)	9 (0.19)	0.51 (0.16–1.64)	0.26	0.97 (0.37–2.51)	0.94
Fatal bleeding	6 (0.11)	11 (0.25)	12 (0.26)	0.58 (0.22–1.54)	0.27	1.00 (0.44–2.27)	1.00
Other adverse event							
Dyspnea	1205 (18.93)	987 (15.84)	383 (6.38)	3.55 (3.16–3.98)	<0.001	2.81 (2.50–3.17)	<0.001
Event leading to study-drug discontinuation	430 (6.50)	297 (4.55)	51 (0.79)	8.89 (6.65–11.88)	<0.001	6.06 (4.50–8.15)	<0.001
Serious adverse event	22 (0.41)	23 (0.45)	9 (0.15)	2.68 (1.24–5.83)	0.01	2.70 (1.25–5.84)	0.01
Renal event	166 (3.30)	173 (3.43)	161 (2.89)	1.17 (0.94–1.46)	0.15	1.17 (0.94–1.45)	0.15
Bradycardia	107 (2.04)	121 (2.32)	106 (1.98)	1.15 (0.88–1.50)	0.31	1.24 (0.96–1.61)	0.10
Gout	115 (2.28)	101 (1.97)	74 (1.51)	1.77 (1.32–2.37)	<0.001	1.48 (1.10–2.00)	0.01

* TIMI denotes Thrombolysis in Myocardial Infarction.



Εικόνα 11: Ποσοστό κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα τη θεραπευτική αγωγή και σε σχέση με τους μήνες παρακολούθησης.

Μελέτη COMPASS

Όπως και η μελέτη PEGASUS-TIMI 54, έτσι και η μελέτη COMPASS είναι μία διπλή τυφλή μελέτη ανωτερότητας στην οποία συμμετείχαν 27.395 ασθενείς από 600 κέντρα μελέτης τα οποία βρίσκονταν σε 33 διαφορετικές χώρες. Οι ασθενείς ήταν άνω των 65 ετών ή κάτω των 65 ετών με αθηρωμάτωση με 2 ή περισσότερες αγγειακές κοίτες ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον οι ασθενείς είχαν στεφανιαία νόσο, όπως προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο ή πολυαγγειακή επαναγγείωση. Στους επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπου μελέτησαν, αφορούσε το κάπνισμα, το σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική δυσλειτουργία (EGFR<60ml/min), καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (≥ 1 μήνα). Στους ασθενείς δόθηκε τυχαιοποιημένα ριβαροξαμπάνη 2,5mg δύο φορές την μέρα συν ασπιρίνη 100mg/ημέρα, ριβαροξαμπάνη 5mg δύο φορές την μέρα και ασπιρίνη 100mg/ημέρα (Πίνακας 3) ¹¹¹.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά δείγματος μελέτης COMPASS

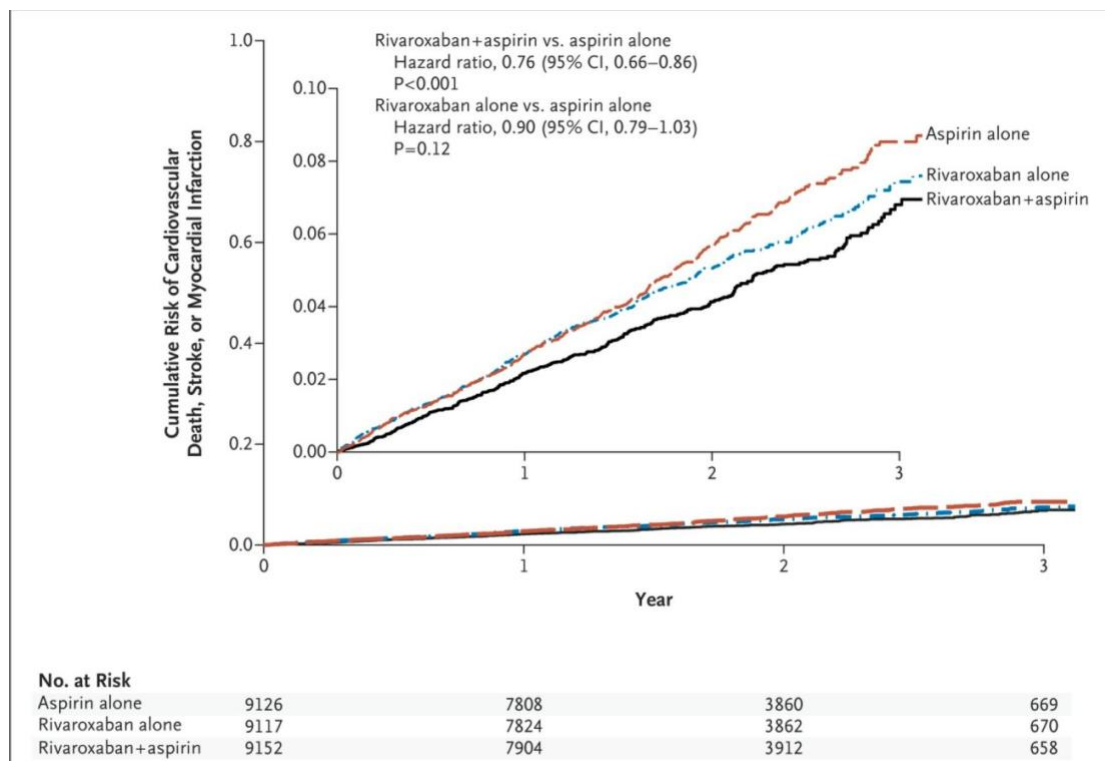
Characteristic	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)
Age — yr	68.3±7.9	68.2±7.9	68.2±8.0
Female sex — no. (%)	2059 (22.5)	1972 (21.6)	1989 (21.8)
Body-mass index†	28.3±4.8	28.3±4.6	28.4±4.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	136±17	136±18	136±18
Diastolic	77±10	78±10	78±10
Cholesterol — mmol/liter	4.2±1.1	4.2±1.1	4.2±1.1
Tobacco use — no. (%)	1944 (21.2)	1951 (21.4)	1972 (21.6)
Hypertension — no. (%)	6907 (75.5)	6848 (75.1)	6877 (75.4)
Diabetes — no. (%)	3448 (37.7)	3419 (37.5)	3474 (38.1)
Previous stroke — no. (%)	351 (3.8)	346 (3.8)	335 (3.7)
Previous myocardial infarction — no. (%)	5654 (61.8)	5653 (62.0)	5721 (62.7)
Heart failure — no. (%)	1963 (21.4)	1960 (21.5)	1979 (21.7)
Coronary artery disease — no. (%)‡	8313 (90.8)	8250 (90.5)	8261 (90.5)
Peripheral arterial disease — no. (%)§	2492 (27.2)	2474 (27.1)	2504 (27.4)
Estimated GFR — no. (%)¶			
<30 ml/min	77 (0.8)	80 (0.9)	86 (0.9)
30 to <60 ml/min	1977 (21.6)	2028 (22.2)	2028 (22.2)
≥60 ml/min	7094 (77.5)	7005 (76.8)	7012 (76.8)
Race — no. (%)			
White	5673 (62.0)	5672 (62.2)	5682 (62.3)
Black	76 (0.8)	94 (1.0)	92 (1.0)
Asian	1451 (15.9)	1421 (15.6)	1397 (15.3)
Other	1952 (21.3)	1930 (21.2)	1955 (21.4)
Geographic region — no. (%)			
North America	1304 (14.2)	1305 (14.3)	1309 (14.3)
South America	2054 (22.4)	2036 (22.3)	2054 (22.5)
Western Europe, Israel, Australia, or South Africa	2855 (31.2)	2845 (31.2)	2855 (31.3)
Eastern Europe	1607 (17.6)	1612 (17.7)	1604 (17.6)
Asia-Pacific	1332 (14.6)	1319 (14.5)	1304 (14.3)
Medication — no. (%)			
ACE inhibitor or ARB	6475 (70.7)	6581 (72.2)	6462 (70.8)
Calcium-channel blocker	2413 (26.4)	2374 (26.0)	2482 (27.2)
Diuretic	2727 (29.8)	2666 (29.2)	2746 (30.1)
Beta-blocker	6389 (69.8)	6401 (70.2)	6394 (70.1)
Lipid-lowering agent	8239 (90.0)	8204 (90.0)	8158 (89.4)
NSAID	531 (5.8)	466 (5.1)	473 (5.2)
Nontrial PPI	3268 (35.7)	3266 (35.8)	3264 (35.8)

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως οι ασθενείς που έπαιρναν συνδυαστικά ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών οι οποίες εντοπίζονταν σε μεγαλύτερη συχνότητα στο γαστρεντερικό σύστημα. Επιπλέον δεν υπήρξε καμία

σημαντική διαφορά στις θανατηφόρες αιμορραγίες, τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες ή τις συμπτωματικές αιμορραγίες ζωτικών οργάνων. Μειωμένη όμως είναι η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Πίνακας 4) ¹¹¹.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα μελέτης COMPASS

Outcome	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)	Rivaroxaban plus Aspirin vs. Aspirin Alone		Rivaroxaban Alone vs. Aspirin Alone	
	number (percent)			Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome: CV death, stroke, or myocardial infarction†	379 (4.1)	448 (4.9)	496 (5.4)	0.76 (0.66–0.86)	<0.001	0.90 (0.79–1.03)	0.12
Secondary outcomes‡							
Ischemic stroke, myocardial infarction, ALI, or death from CHD	329 (3.6)	397 (4.4)	450 (4.9)	0.72 (0.63–0.83)	<0.001	0.88 (0.77–1.01)	0.06
Ischemic stroke, myocardial infarction, ALI, or CV death	389 (4.3)	453 (5.0)	516 (5.7)	0.74 (0.65–0.85)	<0.001	0.88 (0.77–0.99)	0.04
Death from any cause	313 (3.4)	366 (4.0)	378 (4.1)	0.82 (0.71–0.96)	0.01	0.97 (0.84–1.12)	0.67
Other outcomes§							
CV death	160 (1.7)	195 (2.1)	203 (2.2)	0.78 (0.64–0.96)	0.02	0.96 (0.79–1.17)	0.69
Non-CV death	153 (1.7)	171 (1.9)	175 (1.9)	0.87 (0.70–1.08)	0.20	0.98 (0.79–1.21)	0.84
Death from CHD	86 (0.9)	128 (1.4)	117 (1.3)	0.73 (0.55–0.96)	0.03	1.09 (0.85–1.41)	0.48
Stroke¶	83 (0.9)	117 (1.3)	142 (1.6)	0.58 (0.44–0.76)	<0.001	0.82 (0.65–1.05)	0.12
Ischemic or uncertain type	68 (0.7)	91 (1.0)	132 (1.4)	0.51 (0.38–0.68)	<0.001	0.69 (0.53–0.90)	0.006
Hemorrhagic	15 (0.2)	27 (0.3)	10 (0.1)	1.49 (0.67–3.31)	0.33	2.70 (1.31–5.58)	0.005
Myocardial infarction	178 (1.9)	182 (2.0)	205 (2.2)	0.86 (0.70–1.05)	0.14	0.89 (0.73–1.08)	0.24
Heart failure	197 (2.2)	191 (2.1)	192 (2.1)	1.02 (0.84–1.24)	0.84	0.99 (0.81–1.21)	0.95
Venous thromboembolism	25 (0.3)	36 (0.4)	41 (0.4)	0.61 (0.37–1.00)	0.05	0.88 (0.56–1.38)	0.58
Hospitalization							
For CV causes	1303 (14.2)	1317 (14.4)	1394 (15.3)	0.92 (0.86–1.00)	0.04	0.94 (0.87–1.01)	0.11
For non-CV causes	1701 (18.6)	1649 (18.1)	1624 (17.8)	1.05 (0.98–1.13)	0.14	1.02 (0.95–1.09)	0.54



Εικόνα 12: Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού συνδρόμου ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών της μελέτης COMPASS.

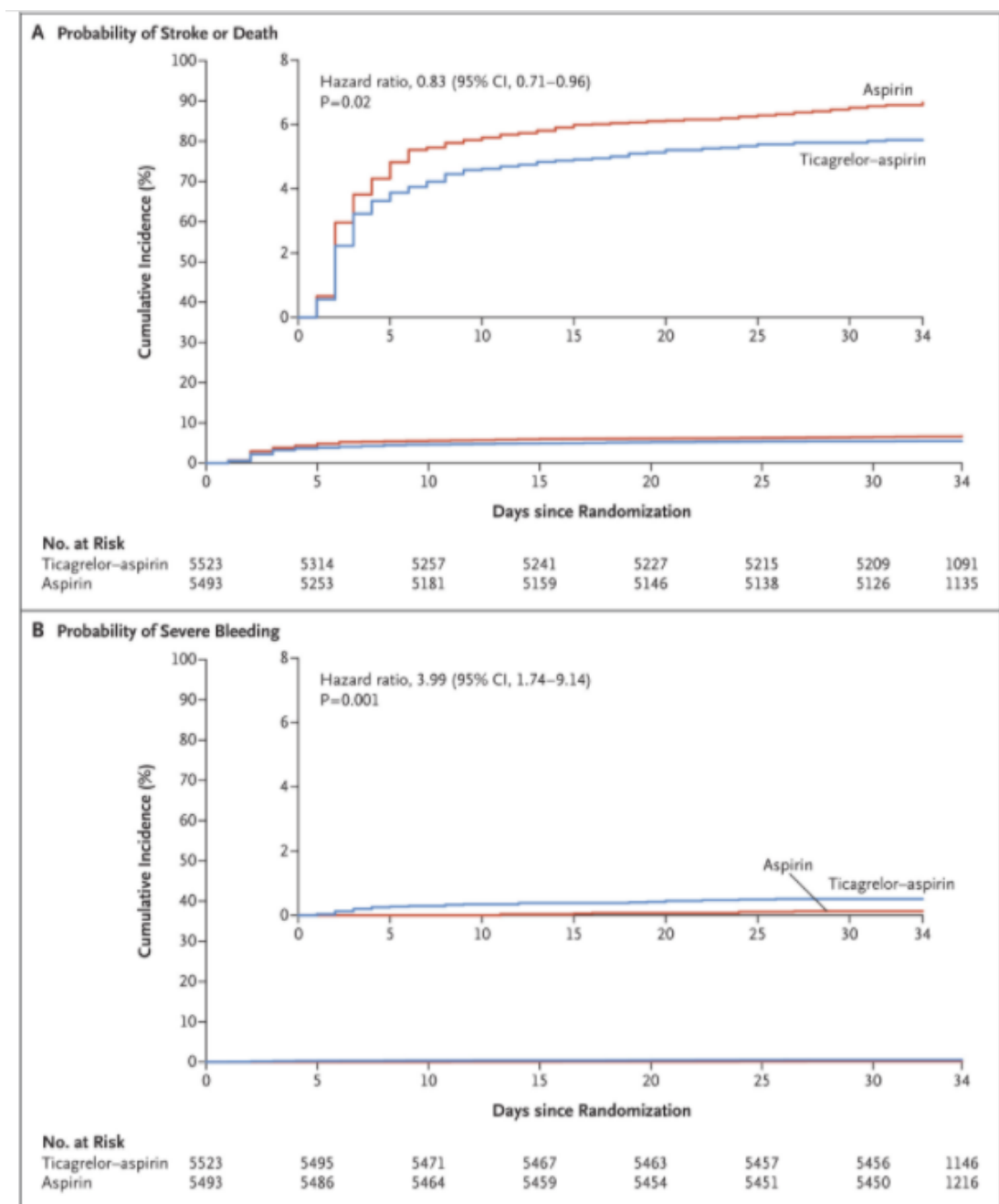
Μελέτη THALES

Ο σκοπός της μελέτης THALES είναι η αξιολόγηση της πιθανής ευεργετικής δράσης της κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με την ασπιρίνη για την πρόληψη ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από ένα ισχαιμικό επεισόδιο. Στη μελέτη THALES μελετήθηκαν 11.016 ασθενείς, οι 5523 ήταν οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ως αγωγή τικαγρελόρη και ασπιρίνη και οι 5493 λάμβαναν μόνο ασπιρίνη. Οι ασθενείς αυτοί παρακολούθηθηκαν από τον Ιανουάριο του 2018 έως και τον Οκτώβριο του 2019. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 65 ετών. Μεταξύ των ασθενών με ήπιο έως μέτριο οξύ μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια ή ενδοαγγειακή θρομβόλυση, ο κίνδυνος εμφάνισης ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου εντός 30 ημερών από το ισχαιμικό επεισόδιο, ήταν χαμηλότερος με την ασπιρίνη τικαγρελόρης από ότι μόνο με ασπιρίνη. Η σοβαρή αιμορραγία ήταν συχνότερη με το ticagrelor ¹¹².

Πίνακας 5: Πίνακας αποτελεσμάτων μελέτης THALES

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.*						
Outcome	Ticagrelor–Aspirin Group (N = 5523)		Aspirin Group (N = 5493)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate†	Patients with Event	Event Rate†		
	no. (%)	%	no. (%)	%		
Primary outcome						
Stroke or death	303 (5.5)	5.4	362 (6.6)	6.5	0.83 (0.71–0.96)	0.02
Stroke	284 (5.1)	5.1	347 (6.3)	6.3	0.81 (0.69–0.95)	
Death	36 (0.7)	0.6	27 (0.5)	0.5	1.33 (0.81–2.19)	
Secondary outcomes						
Ischemic stroke	276 (5.0)	5.0	345 (6.3)	6.2	0.79 (0.68–0.93)	0.004
Overall disability‡	1282 (23.8)	NA	1284 (24.1)	NA	0.98 (0.89–1.07)	0.61
Safety outcomes						
Severe bleeding	28 (0.5)	0.5	7 (0.1)	0.1	3.99 (1.74–9.14)	0.001
Intracranial hemorrhage or fatal bleeding	22 (0.4)	0.4	6 (0.1)	0.1	3.66 (1.48–9.02)	0.005
Fatal bleeding	11 (0.2)		2 (<0.1)			
Intracranial hemorrhage	20 (0.4)	0.4	6 (0.1)	0.1	3.33 (1.34–8.28)	0.01
Hemorrhagic stroke	10 (0.2)		2 (<0.1)			
Moderate or severe bleeding	36 (0.7)	0.6	11 (0.2)	0.2	3.27 (1.67–6.43)	<0.001
Premature permanent discontinuation of trial treatment owing to bleeding	152 (2.8)	2.9	32 (0.6)	0.6	4.80 (3.28–7.02)	<0.001

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στους διαφορετικούς πληθυσμούς και τα αποτελέσματα από την αιμοπεταλιακή αγωγή. Τα αποτελέσματα του THALES ομοιάζουν με της μελέτης POINT όπου φαίνεται ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή οδηγεί σε αυξημένα περιστατικά αιμορραγιών σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Το σημαντικό όμως εύρημα είναι ότι ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη σε συνδυασμό εμφάνισαν μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο ασπιρίνη ενώ η πιθανότητα αιμορραγιών φαίνεται να είναι πιο υψηλή στη συγχορήγηση¹¹².



Εικόνα 14: Αποτελέσματα μελέτης THALES. Η συγχρόνηση τικαγρελώρας και ασπιρίνης ως διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη. (Α) Πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου ανάμεσα σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή (τικαγρελώρα-ασπιρίνη) σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη. (Β) Πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας ανάμεσα σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή (τικαγρελώρα-ασπιρίνη) σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη ¹¹²

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Από την βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση παρατηρήσαμε ότι οι καθημερινές μας συνήθειες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ενός ατόμου για να εμφανίσει κάποια ασθένεια η οποία σχετίζεται με το καρδιαγγειακό. Οι διατροφικές συνήθειες, η συχνότητα άσκησης, το κάπνισμα και άλλα καθημερινά μικρά πράγματα αποτελούν πρωτογενείς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν ή να ελαττώσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση κάποιοι επεισοδίου όπως, το αορτικό ανεύρυσμα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, περιφερική αγγειοπάθεια ακόμα και ξαφνικό θάνατο. Επιπλέον οι παραπάνω παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο και για ασθένειες που σχετίζονται άμεσα με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου δύο^{4, 5, 7}.

Λόγο του ότι οι καθημερινές μας συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν τις πιθανότητες για εμφάνιση κάποιας καρδιαγγειακής νόσου, και ιδιαίτερα να προκαλέσουν σοβαρή αναπηρία σε ένα άτομο και να μειώσουν την ποιότητα ζωής του κατά πολύ, η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί σε μία στρατηγική πρωτογενούς πρόληψης η οποία ελαττώνει το ρίσκο για πιθανά αιφνίδια καρδιαγγειακά επεισόδια, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 35 ετών¹³. Οι οδηγίες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας, ομόφωνα παραπέμπουν τους γιατρούς να ασκούν επιρροή στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών τους και να τους εξηγούν με σαφήνεια πως μικρές διατροφικές αλλαγές, η διακοπή του καπνίσματος και η καθημερινή άσκηση έστω και για μισή ώρα καθημερινά, μπορούν να ελαττώσουν το ρίσκο κάποιου ατόμου ακόμα και κατά 60% μελλοντικά να εμφανίσει κάποια καρδιαγγειακή νόσο³⁴.

Από τους πρωτογενείς παράγοντες, κανένας δεν μπορεί να πει ότι υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος που έχει μεγαλύτερη βαρύτητα. Παρ' όλα αυτά, ο παράγοντας του καπνίσματος είναι αυτός που ξεχωρίζει, αφού το τσιγάρο περιέχει πάρα πολλές ουσίες, όπου η κάθε μία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά και με διαφορετικό τρόπο τον χρήστη⁴⁶. Σημαντική επίδραση από όλες τις ουσίες του τσιγάρου που βρέθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση η νικοτίνη φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά, παράγοντες που συνδέονται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως η ταχυκαρδία, αρρυθμίες και την αρτηριακή πίεση, προκαλώντας υπέρταση μέσω της συστολής των αρτηριών. Τέλος παρατηρήθηκε ότι το κάπνισμα δεν επηρεάζει μόνο τους χρήστες του τσιγάρου, αλλά επηρεάζει εξίσου και τους παθητικούς καπνιστές⁴⁶⁻⁴⁸. Συνεπώς για όλους του παραπάνω

λόγους θεωρούμε ότι η διακοπή του καπνίσματος πρώτιστος σε συνδυασμό με την σωστή διατροφή και την καθημερινή άσκηση αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες πρωτογενούς πρόληψης.

Στις περιπτώσεις όπου κάποιος ασθενείς εμφανίζει σύμπτωμα κάποιας καρδιαγγειακής ασθένειας ή έχει περάσει όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εφαρμόζεται η δευτερογενής πρόληψη. Κατά τη δευτερογενή πρόσληψη πραγματοποιούνται ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της νόσου πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Από την ανασκόπηση στις μελέτες παρατηρήθηκε ότι η έγκαιρη αυτή διάγνωση έχει ως αποτέλεσμα την άμεση και πιο αποτελεσματική θεραπεία αλλά και την καθυστέρηση της εξέλιξης χρόνιων νοσημάτων όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και τα στεφανιαία νοσήματα. Συγκεκριμένα, κατά τη δευτερογενή πρόσληψη λαμβάνονται και εφαρμόζονται μέτρα με την έναρξη της παθογένειας ακόμα και στα προσυμπτωματικά στάδια^{85, 89, 93}.

Η δευτερογενής πρόληψη μπορεί να χωριστεί στην φαρμακευτική και την μη φαρμακευτική. Η εφαρμογή της δευτερογενούς πρόληψης έχει σημαντική αξία κυρίως στα καρδιαγγειακά νοσήματα όπου σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού δε γνωρίζει ότι πάσχει από κάποιο χρόνια νόσημα. Σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην χώρα μας, οι μισοί περίπου Έλληνες πάσχουν από μια χρόνια πάθηση ενώ το 40% πάσχει από περισσότερες από μια παθήσεις. Όσον αφορά την υπέρταση, το ¼ του πληθυσμού είναι υπερτασικοί εκ των οποίων το 10% δεν το γνωρίζει ενώ το 76% περίπου είτε ακολουθεί ανεπαρκή θεραπεία είτε δε βρίσκεται υπό θεραπευτική αγωγή^{58, 5}.

Η δευτερογενής πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου περιλαμβάνει φαρμακευτική και μη αγωγή. Στην μη φαρμακευτική αγωγή ανήκουν όλοι οι παράγοντες που αναφέρθηκαν και στην πρωτογενή πρόληψη, δηλαδή η διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ, κατάλληλη προσαρμογή της διατροφής ανάλογα με τον ασθενή και καθημερινή φυσική δραστηριότητα². Εκτός όμως από τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, ειδικά σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής έχει υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση (bypass) απαιτείται χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής της οποίας βασικός πυλώνας είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και περιλαμβάνει επίσης αντιθρομβωτική αγωγή (π.χ. νεότερα αντιπηκτικά) και φάρμακα για την ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Σε αυτά ανήκουν τα αντιυπερτασικά (α-MEA, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου), αντιδιαβητικά φάρμακα στις περιπτώσεις που συνυπάρχει σακχαρώδης

διαβήτη καθώς και φάρμακα για ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας. Τέλος οι β-αναστολείς αποτελούν σημαντικό τμήμα της αντισχαιμικής αγωγής με αποδεδειγμένο όφελος στην καρδιακή ανεπάρκεια (που συχνά είναι αποτέλεσμα του εμφράγματος του μυοκαρδίου) και πιο συγκεκριμένα την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας^{80, 81, 83, 86}.

Φαίνεται ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι εξαιρετικά επωφελής σε ασθενείς στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης είτε σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ως μοναδική αιτία νοσηρότητας είτε σε ασθενείς όπου το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συνοδεύεται με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια. Βασικότερο σχήμα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής φαίνεται να είναι η ασπιρίνη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη ενώ η αντικατάστασή της μπορεί να πραγματοποιηθεί με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη, με την πρασουγρέλη απαγορεύεται στις περιπτώσεις όπου η στεφανιαία νόσος του ασθενή συνοδεύεται από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ως βασικό περιορισμό της μελέτης μπορούμε να θεωρήσουμε ότι οι περισσότερες μελέτες που βρέθηκαν αφορούσαν μεταanalύσεις παλαιότερων μελετών και όχι μεγάλες νέες μελέτες με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μια πολύ σύγχρονη άποψη στο θέμα εκτός από τα νεότερα guidelines της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, αναφερόμενοι στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θεωρούμε όλα εκείνα τα μέτρα, που πρέπει να λαμβάνονται ώστε να μην εμφανιστεί το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Απευθύνεται δηλαδή σε άτομα χωρίς κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν προσαρμογή της διαίτας με αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, ω-3 λιπαρών οξέων και παράλληλα μείωση κορεσμένων λιπαρών. Ταυτόχρονα απαιτείται διακοπή του καπνίσματος, ένταξη της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας και ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και τα συνοδά του νοσήματα μπορεί να κριθεί απαραίτητη η φαρμακευτική ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου, ενώ συχνά στις ιατρικές συστάσεις περιλαμβάνεται η χορήγηση ασπιρίνης.

Όταν πλέον έχει εκδηλωθεί κλινικά καρδιαγγειακή νόσος, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει μέτρα που ανήκουν στην δευτερογενή πρόληψη. Όπως έχει αναφερθεί κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και η άμεση διακοπή του καπνίσματος. Στις περιπτώσεις όπου έχει προηγηθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, βασική θεραπευτική σύσταση αποτελεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συνήθως με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Επιπλέον χορηγούνται στατίνες οι οποίες δρουν ευεργετικά τόσο στο λιπιδαιμικό προφίλ (με προσαρμοσμένους στόχους ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς) όσο και σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αθηροσκλήρυνσης. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι απαραίτητη ρύθμιση με αντιδιαβητική αγωγή. Τέλος τα αντιυπερτασικά φάρμακα και η χορήγηση β-αναστολέων αποτελούν βασικό εργαλείο στην θεραπεία ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Όσον αφορά τις νεότερες μελέτες που σχετίζονται με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης, έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα από την μελέτη PEGASUS έδειξαν ότι μετά από την χορήγηση 60mg ticagrelor μειώθηκε το πρωτεύον τελικό σημείο, οι επιπτώσεις του εμφράγματος ή του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν ηπιότερες, όμως η συνολική θνησιμότητα δεν μειώθηκε ενώ αυξήθηκαν οι μείζονες αιμορραγίες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης COMPASS έδειξαν πώς οι ασθενείς που λάμβαναν συνδυαστικά ριβαροξαμπάνη και ασπιρίνη στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης μετά την εμφάνισης οξέος επεισοδίου, είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών οι οποίες

εντοπίζονταν σε μεγαλύτερη συχνότητα στο γαστρεντερικό σύστημα. Επιπλέον δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στις θανατηφόρες αιμορραγίες, τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες ή τις συμπτωματικές αιμορραγίες ζωτικών οργάνων. Μειωμένη όμως είναι η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Τα αποτελέσματα του THALES ομοιάζουν με της μελέτης POINT όπου φαίνεται ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή οδηγεί σε αυξημένα περιστατικά αιμορραγιών σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Το σημαντικό όμως εύρημα είναι ότι ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη σε συνδυασμό εμφάνισαν μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο ασπιρίνη ενώ η πιθανότητα αιμορραγιών φαίνεται να είναι πιο υψηλή στη συγχορήγηση

Σύνοψη διατριβής

Στόχος της παρούσας διατριβής αποτελεί η βιβλιογραφική αναζήτηση και η καταγραφή των πιο πρόσφατων μελετών που αφορούν τη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η συλλογή δεδομένων έγινε μέσω των βάσεων δεδομένων Google Scholar, Pubmed και Scopus, ενώ έγινε μελέτη στα πιο πρόσφατα άρθρα. Επιπλέον μελετήθηκαν τα νεότερα δεδομένα που αφορούν κατευθυντήριες οδηγίες (guide lines) και ειδικότερα τις μελέτες για την αντιθρομβωτική αγωγή.

Στα πρώτα κεφάλαια γίνεται ανασκόπηση της παθοφυσιολογίας και της κλινικής εικόνας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση τους. Στην συνέχεια σκοπός ήταν να βρεθούν βιβλιογραφικά δεδομένα που σχετίζονται με την πρόληψη της εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος. Τα μέτρα πρόληψης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, την πρωτογενή πρόληψη η οποία αφορά όλες τις ενέργειες που μπορούν να εφαρμοστούν προκειμένου να αποφευχθεί η κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος, ενώ η δευτερογενής πρόληψη αφορά τα μέτρα που εκείνα που είναι αναγκαίο να ληφθούν αφού έχει λάβει χώρα μία από τις κλινικές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου (όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου).

Αφού έγινε η καταγραφή των κατάλληλων ενεργειών που λαμβάνουν χώρα και έχουν αποδεδειγμένο όφελος για τους ασθενείς, έγινε και αναφορά και σε νέες προσεγγίσεις οι οποίες βρίσκονται ακόμα σε φάσεις κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, αναφέρονται τα συμπεράσματα της μελέτης, από τα οποία φαίνεται ότι η πρόληψη είναι αναγκαία τόσο για τον υγιή πληθυσμό όσο και για τις ομάδες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και τις ομάδες που την έχουν ήδη εκδηλώσει.

Τέλος, φαίνεται ότι η αντιθρομβωτική αγωγή είναι απαραίτητη μόνο για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και συνίσταται στη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και επέμβαση αγγειοπλαστικής. Η συνήθης διάρκειά της είναι για ένα χρόνο και εν συνεχεία ο ασθενής ακολουθεί εφόρου ζωής μόνο ασπιρίνη. Σε ασθενείς, όμως, υψηλού κινδύνου επαναθρόμβωσης μπορεί να παραταθεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ή να συνεχίσει ο ασθενής με άλλο αντιθρομβωτικό εκτός της ασπιρίνης.

Βιβλιογραφία

1. Davenport, M. *et al.* Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine* **52**, 1386-1396 (2018).
2. Kim, D.-I. *et al.* Six weeks of combined aerobic and resistance exercise using outdoor exercise machines improves fitness, insulin resistance, and chemerin in the Korean elderly: A pilot randomized controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **75** (2017).
3. Davis, W. & Davis, T. Cardiovascular risk prediction in adults with type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes research and clinical practice* **90**, e75-78 (2010).
4. Belete, R., Ataro, Z., Abdu, A. & Sheleme, M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **13**, 25 (2021).
5. Punia, S., S, K., Singh, V. & Punia, V. Effect of Aerobic Exercise Training on Blood Pressure in Indians: Systematic Review. *International Journal of Chronic Diseases* **2016**, 1-8 (2016).
6. Martin-Rendon, E. *et al.* Long-term effect of stem cell treatment in acute myocardial infarction: what is new from 2008? (2012).
7. Smith, E., Guyton, A., Manning, R. & White, R. Integrated mechanisms of cardiovascular response and control during exercise in the normal human. *Progress in cardiovascular diseases* **18**, 421-444 (1976).
8. Knuuti, J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* **41**, 407-477 (2020).
9. Libby, P. *et al.* Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* **5**, 56 (2019).
10. Ruan, Y. *et al.* Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low-and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health* **18**, 778-778 (2018).
11. Grover, S.P. & Mackman, N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis* **307**, 80-86 (2020).
12. National Clinical Guideline, C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in *Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation: The Acute Management of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation* (Royal College of Physicians (UK) Copyright © 2013, National Clinical Guideline Centre., London; 2013).
13. Schreiner, P.J., Jacobs, D.R., Wong, N.D. & Kiefe, C.I. Twenty-Five Year Secular Trends in Lipids and Modifiable Risk Factors in a Population-Based Biracial Cohort: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, 1985-2011. *Journal of the American Heart Association* **5**, e003384 (2016).
14. Goldstein, J.L. & Brown, M.S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* **161**, 161-172 (2015).
15. Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A. & Nasri, H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* **5**, 927-946 (2014).
16. Omboni, S. & Caserini, M. Effectiveness of pharmacist's intervention in the management of cardiovascular diseases. *Open Heart* **5**, e000687-e000687 (2018).
17. Catapano, A., Tokgözoğlu, L., Silva, A. & Bruckert, E. Pharmaceutical strategies for reducing LDL-C and risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis: X* **1**, 100002 (2019).
18. López-Sendón, J. *et al.* Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* **25**, 1341-1362 (2004).

19. Ziff, O.J. *et al.* Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Medicine* **18**, 103 (2020).
20. Brown, R. & MacIntyre, D. Systematic review: Calcium channel blockers are effective as first line for tocolysis in the management of preterm labour. *Evidence-based medicine* **19** (2014).
21. Lundberg, J.O., Gladwin, M.T. & Weitzberg, E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery* **14**, 623-641 (2015).
22. Cacciapuoti, F. Ranolazine and Ivabradine: two different modalities to act against ischemic heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* **10**, 98-102 (2016).
23. Di Gioia, G. *et al.* Clinical Outcomes Following Coronary Bifurcation PCI Techniques: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Comprising 5,711 Patients. *JACC Cardiovasc Interv* **13**, 1432-1444 (2020).
24. Omar, W.A. & Kumbhani, D.J. The Current Literature on Bioabsorbable Stents: a Review. *Curr Atheroscler Rep* **21**, 54 (2019).
25. Groves, E.M., Seto, A.H. & Kern, M.J. Invasive testing for coronary artery disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS. *Cardiol Clin* **32**, 405-417 (2014).
26. McCreanor, V. *et al.* Pharmaceutical use and costs in patients with coronary artery disease, using Australian observational data. *BMJ Open* **9**, e029360 (2019).
27. Fanaroff, A.C. *et al.* Outcomes of PCI in Relation to Procedural Characteristics and Operator Volumes in the United States. *J Am Coll Cardiol* **69**, 2913-2924 (2017).
28. Wijnbergen, I., Tijssen, J., van 't Veer, M., Michels, R. & Pijls, N.H.J. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **82**, 379-384 (2013).
29. Hill, R. *et al.* Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* **8**, iii-iv, 1-242 (2004).
30. Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R. & Lucia, A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* **4**, 256-256 (2016).
31. Knuuti, J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **41**, 407-477 (2019).
32. Husted, S.E. & Ohman, E.M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* **386**, 691-701 (2015).
33. Mori, M. *et al.* Dual antiplatelet therapy versus aspirin monotherapy in diabetics with stable ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* **7**, 628-635 (2018).
34. Mandelzweig, L. *et al.* The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* **27**, 2285-2293 (2006).
35. Yensen, J. PICO search strategies. **17** (2013).
36. Liberati, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* **339**, b2700 (2009).
37. K R, A. & Shankar, V. Impact Factor as a Journal Evaluation Tool and its Impact. *journal of medical sciences and health* **2**, 1-4 (2016).
38. Winijkul, A., Kaewkumdee, P., Yindeengam, A. & Krittayaphong, R. Characteristics and antithrombotic treatment patterns of patients with concomitant coronary artery disease and atrial fibrillation from Thailand's COOL-AF registry. *BMC Cardiovascular Disorders* **21**, 117 (2021).

39. Valgimigli, M. *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* **39**, 213-260 (2018).
40. Wiviott, S.D. *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **357**, 2001-2015 (2007).
41. Aradi, D. *et al.* Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* **36**, 1762-1771 (2015).
42. Jekel, J.F., Katz, D.L., Elmore, J.G. & Wild, D. *Epidemiology, Biostatistics and Preventive Medicine*. (Elsevier Health Sciences, 2007).
43. Sandle, L.S., Mandy Caplan, Lance Gerald Caplan. *BMJ : British Medical Journal* **348**, g3376 (2014).
44. Outwater, A. & Nolte, E. Disease Prevention: An Overview, 338-349 (2016).
45. van Grieken, A., Ezendam, N.P.M., Paulis, W.D., van der Wouden, J.C. & Raat, H. Primary prevention of overweight in children and adolescents: a meta-analysis of the effectiveness of interventions aiming to decrease sedentary behaviour. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* **9**, 61 (2012).
46. Padwal, R.S. & Sharma, A.M. Prevention of cardiovascular disease: obesity, diabetes and the metabolic syndrome. *Can J Cardiol* **26 Suppl C**, 18C-20C (2010).
47. Goettler, D. *et al.* Factors associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a cohort analysis of the German subset of EuroAspire IV survey. *BMC Cardiovascular Disorders* **20**, 152 (2020).
48. Estruch, R., Ros, E. & Martínez-González, M.A. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* **369**, 676-677 (2013).
49. Anand, S.S. *et al.* Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* **66**, 1590-1614 (2015).
50. Mahmud, E. *et al.* Demonstration of the Safety and Feasibility of Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention in Complex Coronary Lesions: Results of the CORA-PCI Study (Complex Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention). *JACC: Cardiovascular Interventions* **10**, 1320-1327 (2017).
51. Wong, C.-S. *et al.* Increased long-term risk of major adverse cardiovascular events in patients with carbon monoxide poisoning: A population-based study in Taiwan. *PLOS ONE* **12**, e0176465 (2017).
52. Tolstrup, J.S. *et al.* Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Am J Public Health* **104**, 96-102 (2014).
53. Zachariah, G. & Alex, A. Exercise for prevention of cardiovascular disease: Evidence-based recommendations. *Journal of Clinical and Preventive Cardiology* **6**, 109-114 (2017).
54. Tian, D. & Meng, J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev* **2019**, 3756750-3756750 (2019).
55. Aimo, A. & De Caterina, R. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: Advice for a decisional strategy based on risk stratification. *Anatol J Cardiol* **23**, 70-78 (2020).
56. Hasenfuß, G. Secondary prevention of cardiovascular diseases: current state of the art. *Kardiol Pol* **76**, 1671-1679 (2018).
57. Karunathilake, S.P. & Ganegoda, G.U. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *BioMed Research International* **2018**, 5767864 (2018).

58. Kollias, A. *et al.* Trends in high blood pressure prevalence in Greek adolescents. *Journal of Human Hypertension* **23**, 385-390 (2009).
59. Kaambwa, B., Gesesew, H., Horsfall, M. & Chew, D. Quality of Life Changes in Acute Coronary Syndromes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* **17** (2020).
60. Gibler, W.B., Racadio, J.M., Hirsch, A.L. & Roat, T.W. Continuum of Care for Acute Coronary Syndrome: Optimizing Treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Crit Pathw Cardiol* **17**, 114-138 (2018).
61. Weiner, S.D. & Rabbani, L.E. Secondary prevention strategies for coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* **29**, 8-24 (2010).
62. Esmaeilzadeh, M., Parsaee, M. & Maleki, M. The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *J Tehran Heart Cent* **8**, 1-13 (2013).
63. Tsounis, D. *et al.* High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? *Curr Top Med Chem* **13**, 201-215 (2013).
64. Silva, D. & Pais de Lacerda, A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* **31**, 733-745 (2012).
65. Wang, X.-Y., Zhang, F., Zhang, C., Zheng, L.-R. & Yang, J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *BioMed research international* **2020**, 2018035-2018035 (2020).
66. Hess, E.P. *et al.* Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ* **182**, 1039-1044 (2010).
67. Everett, C.C. *et al.* Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial. *BMJ open* **9**, e032165-e032165 (2019).
68. Jankowski, P. *et al.* Practice setting and secondary prevention of coronary artery disease. *Arch Med Sci* **14**, 979-987 (2018).
69. Drouin-Chartier, J.-P. *et al.* Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* **368**, m513-m513 (2020).
70. Gronek, P. *et al.* A Review of Exercise as Medicine in Cardiovascular Disease: Pathology and Mechanism. *Aging Dis* **11**, 327-340 (2020).
71. Godley, R.W. & Hernandez-Vila, E. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Tex Heart Inst J* **43**, 318-319 (2016).
72. Zhang, Q. *et al.* Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* **39**, 13-22 (2015).
73. Sibbing, D. *et al.* Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel. *European Heart Journal* **31**, 1205-1211 (2010).
74. Yin, S.H. *et al.* Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* **365**, l2222 (2019).
75. Baker, J.G. & Wilcox, R.G. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax* **72**, 271-276 (2017).
76. Brooks, J.M. *et al.* Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers for Geriatric Ischemic Stroke Patients: Are the Rates Right? *J Am Heart Assoc* **7** (2018).
77. Nishigaki, K. *et al.* Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis. *Circ J* **74**, 1943-1950 (2010).

78. Yao, X., Shah, N.D., Gersh, B.J., Lopez-Jimenez, F. & Noseworthy, P.A. Assessment of Trends in Statin Therapy for Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open* **3**, e2025505 (2020).
79. Wang, D., Liu, B., Tao, W., Hao, Z. & Liu, M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, Cd009580 (2015).
80. Melly, L., Torregrossa, G., Lee, T., Jansens, J.-L. & Puskas, J.D. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis* **10**, 1960-1967 (2018).
81. Daci, A. *et al.* Pharmacotherapy Evaluation and Utilization in Coronary Artery Bypass Grafting Patients in Kosovo during the Period 2016-2017. *Open Access Maced J Med Sci* **6**, 498-505 (2018).
82. Parikh, S. & Ratnasingham, J. Early Aspirin administration post Coronary Artery Bypass Graft Surgery - Changing hospital culture through a two-cycled audit. *BMJ Qual Improv Rep* **6**, u211402.w216306 (2017).
83. Alahdab, F. *et al.* Aspirin dosage for the prevention of graft occlusion in people undergoing coronary surgery: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Med* **10**, 198-207 (2020).
84. Ebrahimi, R. *et al.* Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency. *Ann Thorac Surg* **97**, 15-21 (2014).
85. Ebrahimi, R. *et al.* Comparison of Outcomes and Costs Associated With Aspirin \pm Clopidogrel After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* **121**, 709-714 (2018).
86. Verma, S. *et al.* Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* **15**, 112 (2015).
87. Sandner, S.E. *et al.* Ticagrelor monotherapy versus aspirin in patients undergoing multiple arterial or single arterial coronary artery bypass grafting: insights from the TiCAB trial. *Eur J Cardiothorac Surg* **57**, 732-739 (2020).
88. Olson, L.M. *et al.* Comparison of Warfarin Requirements in Post-cardiac Surgery Patients: Valve Replacement Versus Non-valve Replacement. *Am J Cardiovasc Drugs* **18**, 223-229 (2018).
89. Hassan, K. *et al.* Bleeding Complications After Use of Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* **105**, 702-708 (2018).
90. Sai, C., Li, J., Ruiyan, M. & Yingbin, X. Atorvastatin prevents postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Hellenic J Cardiol* **60**, 40-47 (2019).
91. Panov, A.V. *et al.* [Rosuvastatin in Coronary Bypass Surgery: Whether Only Secondary Prevention?]. *Kardiologija* **56**, 18-23 (2016).
92. Alkhalil, M. Effects of intensive lipid-lowering therapy on mortality after coronary bypass surgery: A meta-analysis of 7 randomised trials. *Atherosclerosis* **293**, 75-78 (2020).
93. Goodman, S.G. *et al.* Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* **74**, 1177-1186 (2019).
94. Sheikh, O. *et al.* Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial. *Cardiovasc Diabetol* **18**, 84-84 (2019).
95. Panov, A.V. *et al.* [The Antihypertensive Effect of the Fixed Combination of Lisinopril and Amlodipine in Patients With Coronary Heart Disease After Coronary Artery Bypass Grafting]. *Kardiologija* **55**, 27-33 (2015).
96. Golaghaie, F., Esmaeili-Kalantari, S., Sarzaeem, M. & Rafiei, F. Adherence to lifestyle changes after coronary artery bypass graft: Outcome of preoperative peer education. *Patient Educ Couns* **102**, 2231-2237 (2019).
97. Naito, R. & Kasai, T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World J Cardiol* **7**, 119-124 (2015).

98. Subbiah, A.K., Chhabra, Y.K. & Mahajan, S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia* **8**, 56-61 (2016).
99. Tuttle, K.R. *et al.* SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes* **70**, 1-16 (2021).
100. Rymer, J.A. *et al.* Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Myocardial Infarction Among Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association* **8**, e012236 (2019).
101. Ducrocq, G. & Steg, P.G. Treating coronary artery disease in patients with a history of cerebrovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis* **108**, 606-611 (2015).
102. Mehra, M.R. *et al.* A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* **40**, 3593-3602 (2019).
103. Aznaouridis, K., Masoura, C., Vlachopoulos, C. & Tousoulis, D. Statins in Stroke. *Curr Med Chem* **26**, 6174-6185 (2019).
104. Bohula, E.A. *et al.* Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* **136**, 2440-2450 (2017).
105. Giugliano, R.P. *et al.* Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke* **51**, 1546-1554 (2020).
106. Spence, J.D. *et al.* Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* **76**, 526-535 (2019).
107. Dézsi, C.A. & Szentes, V. The Real Role of β -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* **17**, 361-373 (2017).
108. Gurbel, P.A. & Tantry, U.S. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure: Current Status and Future Perspectives. *JACC: Heart Failure* **2**, 1-14 (2014).
109. Ramzy, J. *et al.* Outcomes in patients with peripheral vascular disease following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* **94**, 588-597 (2019).
110. Bonaca, M.P. *et al.* Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* **372**, 1791-1800 (2015).
111. Eikelboom, J.W. *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* **377**, 1319-1330 (2017).
112. Johnston, S.C. *et al.* Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *New England Journal of Medicine* **383**, 207-217 (2020).